

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

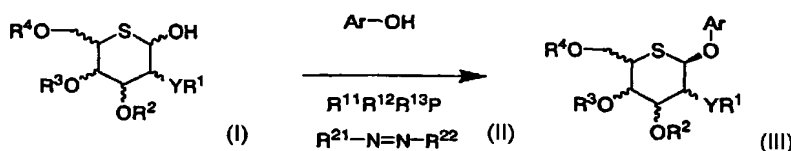
(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 2 月 19 日 (19.02.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/014930 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07H 15/20, 15/203 // (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 Tokyo (JP).
- A61K 31/7034, A61P 3/10, 13/12, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/010159
- (22) 国際出願日: 2003 年 8 月 8 日 (08.08.2003) (72) 発明者; および
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (75) 発明者/出願人(米国についてののみ): 佐藤 正和 (SATO, Masakazu) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 柿沼 浩行 (KAKINUMA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 浅沼 肇 (ASANUMA, Hajime) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2002-233015 2002 年 8 月 9 日 (09.08.2002) JP  
特願2003-97839 2003 年 4 月 1 日 (01.04.2003) JP

[続葉有]

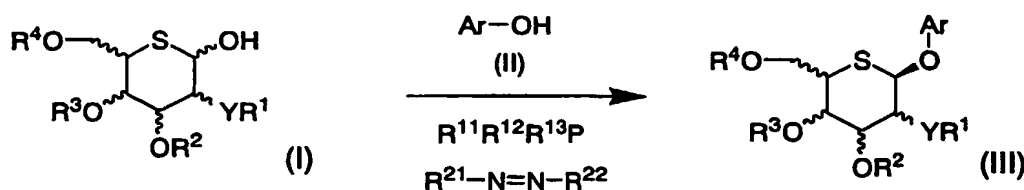
(54) Title: PROCESS FOR SELECTIVE PRODUCTION OF ARYL 5-THIO- $\beta$ -D-ALDOHEXOPYRANOSIDES(54) 発明の名称: 選択的なアリール 5-チオ- $\beta$ -D-アルドヘキソピラノシドの製造法

(57) Abstract: A process for the production of aryl 5-thio- $\beta$ -D-aldohexopyranoside derivatives represented by the general formula (III) by reacting, according to the following scheme, a 5-thio-D-aldohexopyranose derivative of the general formula (I) with Ar-OH (II) in

the presence of a phosphine represented by the general formula:  $PR^{11}R^{12}R^{13}$  and an azo reagent represented by the general formula:  $R^{21}-N=N-R^{22}$ .

(57) 要約:

本発明は、下記スキームにより、式 (I) の 5-チオ-D-アルドヘキソピラノース誘導体と式 (II) の Ar-OH とを、 $PR^{11}R^{12}R^{13}$  で示されるホスフィン類及び  $R^{21}-N=N-R^{22}$  で示されるアゾ試薬の存在下で反応させることによって式 (III) のアリール 5-チオ- $\beta$ -D-アルドヘキソピラノシド誘導体を製造する方法を提供する。



WO 2004/014930 A1



(74) 代理人: 社本 一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.); 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号新大手町ビル206区ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

## 選択的なアリール 5-チオ-β-D-アルドヘキソピラノシドの製造法

## 5 技術分野

本発明は、アリール 5-チオ-β-D-アルドヘキソピラノシドをβ-選択的グルコシル化によって製造する方法に関する。

## 背景技術

- 10 慢性的な高血糖が、インスリン分泌を低下させると共にインスリン感受性を低下させ、これらがさらに血糖の上昇を引き起こし、糖尿病を悪化させると考えられている。これまでに、糖尿病治療薬として、ピグアナイド薬、スルホニルウレア薬、グリコシダーゼ阻害薬、インスリン抵抗性改善薬等が使用されている。しかしながら、ピグアナイド薬には乳酸アシドーシス、スルホニルウレア薬には低
- 15 血糖、グリコシダーゼ阻害薬には下痢等の副作用が報告されている。従って、これまでとは異なった新しい作用機序の糖尿病治療薬の開発が望まれている。

- 天然から単離されたグルコース誘導体であるフロリジンは、腎臓での過剰なグルコースの再吸収を阻害し、グルコースの排泄を促進して血糖降下作用があることが示された (J. Clin. Invest., 第 80 巻, 1037 項, 1987 年、同第 87 巻, 1510
- 20 項, 1987 年)。その後、このグルコースの再吸収が、腎臓近位尿細管の S1 サイトに存在するナトリウム依存性グルコース共輸送体 2 (SGLT2) によることが明らかとなった (J. Clin. Invest., 第 93 巻, 397 項, 1994 年)。

- この様な背景から、SGLT2 阻害作用に基づく糖尿病治療薬の研究が盛んに行われ、数多くのフロリジン誘導体が報告されている (ヨーロッパ特許公開 EP0850948
- 25 号、国際特許公開 W00168660 号、W00116147 号、W00174834 号、W00174835 号、W00253573 号、W00268439 号、W00228872 号、W00268440 号、W00236602 号、W00288157 号、W00228872 号、W00244192 号、W00264606 号、W00311880 号、W00320737、W00300712 号等)。また、フロリジン誘導体は経口投与すると、小腸に存在するグリコシダーゼでグリコシド結合が加水分解され、未変化体での吸収効率が悪く、血糖効果作

用が弱い。そこで、フロリジン誘導体をプロドラッグにして投与し吸収効率を上げる、又はグリコシド結合を炭素に変換した化合物を合成し分解を防ぐなどの工夫がなされてきた（米国特許 US20010041674 号、US2002137903 号、US20031143 号、国際特許公開 W00127128 号、W00283066 号、Tetrahedron Lett., 第 41 巻, 5 9213 項, 2000 年）。

本発明者らは、グルコースアナログとして、アルドピラノースの環内酸素原子を硫黄原子に変換した 5-チオアルドピラノースに着目した。5-チオアルドピラノースはアルドピラノースと異なった生物化学的な性質を示す。

しかし、グルコースの環内酸素原子を硫黄原子に変換した 5-チオグルコース  
10 とアリールとの  $\beta$ -グルコシド結合形成に関する報告例は一切ない。したがって、5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド誘導体の SGLT 阻害作用に関する報告もない。

グリコシダーゼ阻害剤の創出を目的として、非還元性末端基に 5-チオフコピ  
ラノースや 5-チオグルコピラノースを有する 2 糖類の合成が行われており、こ  
15 の時のグリコシド結合形成に、トリクロロアセトイミデート法が有効であることが報告されている（Tetrahedron Lett., 第 25 巻, 212 項, 1993 年、同第 33 巻, 7675 項, 1992 年）。一般に、糖供与体の 2 位にアシル基があれば、隣接基関与が有効に働き 1,2-トランスグリコシド結合形成に優位であることが広く知られている。ところが興味深いことに、5-チオアルドピラノースの場合に同じ方法を用いても 1,2-シスグリコシドが優勢に得られ、1,2-トランスグリコシドが選択  
20 的に得られないことが知られている（Tetrahedron Assymm., 第 5 巻, 2367 項, 1994 年、J. Org. Chem., 第 62 巻, 992 項, 1997 年、Trends in Glycoscience and Glycobiology, 第 13 巻, 31 項, 2001 年）。これまでに知られている糖類に対する選択的な 1,2-トランスグリコシド合成に関する報告は、糖転移酵素と UDP-5'-  
25 -チオガラクトースを用いた 5'-チオ-N-ラクトサミンの合成（J. Am. Chem. Soc., 第 114 巻, 5891 項, 1992 年）とベンゾイル保護した 5-チオグルコピラノシル トリクロロアセトイミデートを用いる方法（Chem. Lett., 626 項, 2002 年）だけである。

また、フェノールを糖受容体とした 5-チオグリコシド結合形成反応について

は、4-ニトロフェノールと5-チオ-L-アラビノピラノースとの光延反応による例がある (Carbohydr. Res., 第311巻, 191項, 1998年)。あるいは、チオフェノール (Tetrahedron, 第49巻, 8977項, 1993年) 又はフェニルセレノール (Tetrahedron Assymm., 第5巻, 2367項, 1994年) と5-チオ-D-グルコピ  
5 ラノースとのルイス酸を用いた縮合反応が報告されている。しかし、これらの反応においても生成物は1,2-シス及び1,2-トランスグリコシドの混合物である。つまり、アリール 1,2-トランス-5-チオグリコシド結合 ( $\beta$ -5-チオグリコシド) を選択的に化学合成する方法は全く知られていない。

## 10 発明の開示

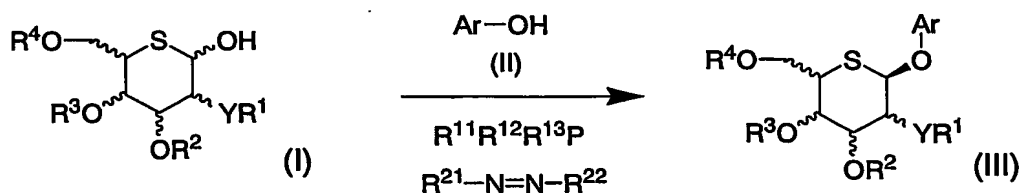
本発明は、選択的なアリール 5-チオ- $\beta$ -D-アルドヘキソピラノシド誘導体の新規製造法を提供することを目的としている。とりわけ、アリール 5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシドは、腎臓でのグルコース再吸収に関わるナトリウム依存性グルコース共輸送体 (SGLT 2) の活性を阻害し、尿糖排泄を促進する  
15 ことで血糖降下作用を示すことが期待される。

本発明者らは、後述の参考例で示すような公知の様々なグリコシル化反応条件を適用して上記目的を達成できなかつたが、意外にも、5-チオ-L-アラビノースにおける $\beta$ -選択的グリコシル化がおこらない光延反応 (Carbohydr. Res., 第311巻, 191項, 1998年) の条件をチオアルドヘキソピラノースに適用した場合  
20 に $\beta$ -選択的グリコシル化がおこり、5-チオ- $\beta$ -D-アルドヘキソピラノシド誘導体を選択的に合成できることを発見し、本発明を完成した。

本発明は、5-チオ-D-アルドヘキソピラノース誘導体とヒドロキシアリール誘導体をホスフィン類とアゾ試薬の存在下反応することによって SGLT 2 阻害剤として有用なアリール 5-チオ- $\beta$ -D-アルドヘキソピラノシド誘導体あ  
25 るいはその合成中間体を製造する方法を提供する。

詳細には、本発明は、下記スキームにより、式 (I) の5-チオ-D-アルドヘキソピラノース誘導体と式 (II) の  $Ar-OH$  とを、 $PR^{11}R^{12}R^{13}$  で示されるホスフィン類及び  $R^{21}-N=N-R^{22}$  で示されるアゾ試薬の存在下で反応させることによって式 (III) のアリール 5-チオ- $\beta$ -D-アルドヘキソ

ピラノシド誘導体を製造する方法を提供する：



5 上記式 (I) 及び (III) 中、

波線は、D体、L体及び混合物のいずれの立体異性体を含むことを意味し、

Yは $-O-$ 又は $-NH-$ であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は同一又は異なって、

10 水素原子、 $C_{2-10}$ アシル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{7-10}$ アラルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{7-10}$ アラルキル基、アリル基、トリ ( $C_{1-6}$ アルキル) シリル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基若しくは $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基であるか、

又はYが $-O-$ である場合、 $R^1$ と $R^2$ 、 $R^2$ と $R^3$ もしくは $R^3$ と $R^4$ が相まって、  
 $-C(R^A)(R^B)-$  ( $R^A$ 及び $R^B$ は同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-6}$ アル

15 キル基又はフェニル基である) を形成することができる、

上記式 (III) 中、

Arは任意の置換基で置換されてもよいアリール基である (ここで、置換基は、  
 反応に関与しない置換基を意味する)、

$PR^{11}R^{12}R^{13}$ 中、

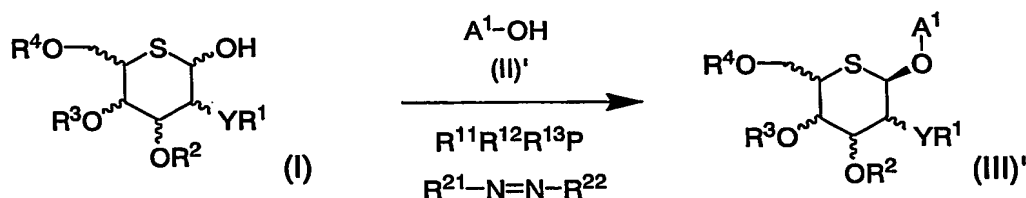
20  $R^{11} \sim R^{13}$ は同一又は異なって、 $C_{1-6}$ アルキル基で置換されてもよいフェニル基、ピリジル基又は $C_{1-6}$ アルキル基を示す、

$R^{21}-N=N-R^{22}$ 中、

$R^{21}$ 、 $R^{22}$ は同一又は異なって、 $C_{2-5}$ アルコキシカルボニル基、N,N-ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル基又はピペリジノカルボニル基を示す。

発明を実施するための最良の形態

本発明は、好ましくは、



- 5 式(I I)が上記式(I I)'で表され、式(I I I)が上記式(I I I)'(Y、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 及び $\text{R}^4$ の定義は上記の通りである)で表される上記に記載の方法であって、

上記式(I I)'及び(I I I)'中、

- 10  $\text{A}^1$ は同一又は異なった1～4個の置換基で置換されてもよいアリール基であり、その置換基は、ハロゲン原子；水酸基； $-\text{NH}_3^+$ ； $-\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$ ；ハロゲン原子及び水酸基からなる群から選択される1～4個の置換基で置換されてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基；  
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{Q}$

- 15 {式中、 $m$ は、0～4の整数であり、 $\text{Q}$ は、ホルミル基；アミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシ基；スルホン酸基；1～4個のハロゲン原子で置換されてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基； $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基； $\text{C}_{2-10}$ アシルオキシ基； $\text{C}_{2-10}$ アシル基； $\text{C}_{2-6}$ アルコキシカルボニル基； $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ基； $\text{C}_{1-6}$ アルキルスルフィニル基； $\text{C}_{1-6}$ アルキルスルホニル基； $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$ ； $\text{C}_{2-10}$ アシルアミノ基； $\text{C}_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基； $\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノ基； $\text{N,N}$ -ジ( $\text{C}_{1-6}$ アルキル)アミノ基；カルバモイル基； $\text{N}-(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アミノカルボニル基；若しくは $\text{N,N}$ -ジ( $\text{C}_{1-6}$ アルキル)アミノカルボニル基である}；

- 25 1～4個の置換基で置換されてもよい、 $\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル基； $\text{C}_{3-7}$ シクロアルキルオキシ基；アリール基； $\text{C}_{7-10}$ アラルキル基；アリールオキシ基； $\text{C}_{7-10}$ アラルキルオキシ基； $\text{C}_{7-10}$ アラルキルアミノ基；ヘテロアリール基若しくは4～6員ヘテロシクロアルキル基(ここで、置換基は、ハロゲン原子、水酸基、

$C_{1-6}$ アルキル基及び $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群から選択される)；及び  
 $-X-A^2$ からなる群から選択される

[式中、Xは $-(CH_2)_n-$ 、 $-CO(CH_2)_n-$ 、 $-C(OH)(CH_2)_n-$ 、 $-O-(CH_2)_n-$ 、 $-CONH(CH_2)_n-$ 、 $-NHCO(CH_2)_n-$

- 5  $-(nは0-3の整数である)$ 、 $-COCH=CH-$ 、 $-S-$ 又は $-NH-$ を示し、  
 $A^2$ は、同一又は異なった1-4個の置換基により置換されてもよい、アリール基、ヘテロアリール基若しくは4-6員ヘテロシクロアルキル基であり、  
 その置換基は、ハロゲン原子；水酸基；ハロゲン原子及び水酸基からなる群から  
 選択される1-4個の置換基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基；

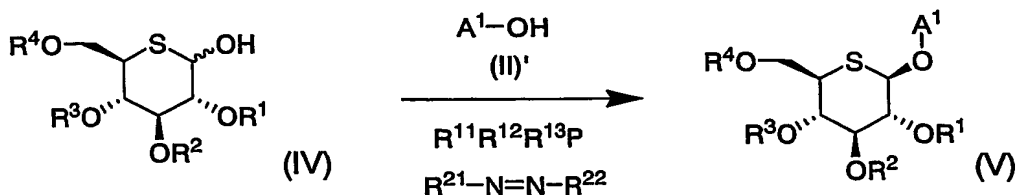
- 10  $-(CH_2)_{m'}-Q'$

{式中、 $m'$ は、0-4の整数であり、 $Q'$ は、ホルミル基；アミノ基；ニトロ基；  
 シアノ基；カルボキシル基；スルホン酸基；1-4個のハロゲン原子で置換され  
 てもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基； $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルコキシ基； $C_{2-10}$ アシル  
 オキシ基； $C_{2-10}$ アシル基； $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基； $C_{1-6}$ アルキル  
 15 チオ基； $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基； $-NHC$   
 $(=O)H$ ； $C_{2-10}$ アシルアミノ基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基； $C_{1-6}$   
 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基；N,N-ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基；カルバモイル基；N  
 $-(C_{1-6}$ アルキル)アミノカルボニル基；若しくはN,N-ジ( $C_{1-6}$ アルキル)  
 アミノカルボニル基である}；及び

- 20 1-4個の置換基で置換されてもよい、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基； $C_{3-7}$ シクロア  
 ルキルオキシ基；アリール基； $C_{7-10}$ アラルキル基；アリールオキシ基； $C_{7-10}$   
 $C_{7-10}$ アラルキルオキシ基； $C_{7-10}$ アラルキルアミノ基；ヘテロアリール基若しくは  
 4-6員ヘテロシクロアルキル基（ここで、置換基は、ハロゲン原子、水酸基、  
 $C_{1-6}$ アルキル基及び $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群から選択される）である]  
 25 ある方法を提供する。



本発明は、好ましくは、



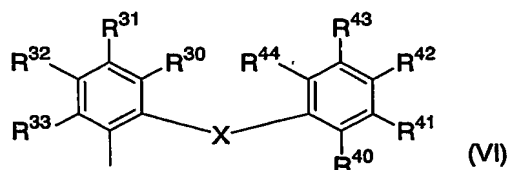
- 式 (I) が上記式 (IV) ( $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  及び  $\text{R}^4$  の定義は上記の通りである) で表され、式 (III)' が上記式 (V) ( $\text{A}^1$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  及び  $\text{R}^4$  の定義は上記の通りである) で表される上記の方法を提供する。

- 好ましくは、 $\text{A}^1$  は、 $-\text{X}-\text{A}^2$  ( $\text{X}$  及び  $\text{A}^2$  の定義は上記で定義した通りである) により置換されたフェニル基であって、該フェニル基はさらに同一又は異なった 1-3 個の置換基により置換されてもよく、  
 10 その置換基は、ハロゲン原子；水酸基；ハロゲン原子及び水酸基からなる群から選択される 1-4 個の置換基で置換されてもよい  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基；  
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{Q}$

- ( $m$  及び  $\text{Q}$  の定義は上記で定義した通りである)；又は  
 15 1-4 個の置換基で置換されてもよい、 $\text{C}_{3-7}$  シクロアルキル基； $\text{C}_{3-7}$  シクロアルキルオキシ基；アリール基； $\text{C}_{7-10}$  アラルキル基；アリールオキシ基； $\text{C}_{7-10}$  アラルキルオキシ基； $\text{C}_{7-10}$  アラルキルアミノ基；ヘテロアリール基若しくは 4-6 員ヘテロシクロアルキル基（ここで、置換基は、ハロゲン原子、水酸基、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル基及び  $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される）である。

20

より好ましくは、 $\text{A}^1$  が下記式



[式中、Xは $-(CH_2)_n-$ 、 $-CO(CH_2)_n-$ 、 $-C(OH)(CH_2)_n-$ 、 $-O-(CH_2)_n-$ 、 $-CONH(CH_2)_n-$ 、 $-NHCO(CH_2)_n-$  ( $n$ は0-3の整数である)、 $-COCH=CH-$ 、 $-S-$ 又は $-NH-$ を示し、

5

$R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 及び $R^{33}$ は同一又は異なって、

水素原子；ハロゲン原子；水酸基；ハロゲン原子及び水酸基からなる群から選択される1~4個の置換基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基；

$-(CH_2)_m-Q$

- 10 {式中、 $m$ は、0~4の整数であり、 $Q$ は、ホルミル基；アミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシ基；スルホン酸基；1~4個のハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基； $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルコキシ基； $C_{2-10}$ アシルオキシ基； $C_{2-10}$ アシル基； $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基； $C_{1-6}$ アルキルチオ基； $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基； $-NHC(=O)H$ ； $C_{2-10}$ アシルアミノ基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基； $C_{1-6}$ アルキルアミノ基； $N,N$ -ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基；カルバモイル基； $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノカルボニル基；若しくは $N,N$ -ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノカルボニル基である}；又は

- 1~4個の置換基で置換されてもよい、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基； $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ基；アリール基； $C_{7-10}$ アラルキル基；アリールオキシ基； $C_{7-10}$ アラルキルオキシ基； $C_{7-10}$ アラルキルアミノ基；ヘテロアリール基若しくは4~6員ヘテロシクロアルキル基（ここで、置換基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基及び $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群から選択される）であり、

- 25  $R^{40}$ 、 $R^{41}$ 、 $R^{42}$ 、 $R^{43}$ 及び $R^{44}$ は同一又は異なって、

水素原子；ハロゲン原子；水酸基；ハロゲン原子及び水酸基からなる群から選択

される 1～4 個の置換基で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基；

—  $(CH_2)_m - Q'$

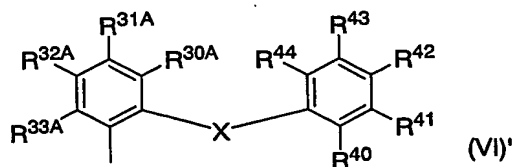
{式中、 $m'$  は、0～4 の整数であり、 $Q'$  は、ホルミル基；アミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシ基；スルホン酸基；1～4 個のハロゲン原子で置換され

- 5 てもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基； $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルコキシ基； $C_{2-10}$  アシルオキシ基； $C_{2-10}$  アシル基； $C_{2-6}$  アルコキシカルボニル基； $C_{1-6}$  アルキルチオ基； $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基； $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基； $-NHC(=O)H$ ； $C_{2-10}$  アシルアミノ基； $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ基； $C_{1-6}$  アルキルアミノ基； $N,N$ -ジ  $(C_{1-6}$  アルキル) アミノ基；カルバモイル基； $N$ -  
10 —  $(C_{1-6}$  アルキル) アミノカルボニル基；若しくは  $N,N$ -ジ  $(C_{1-6}$  アルキル) アミノカルボニル基である}；又は

- 1～4 個の置換基で置換されてもよい、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基； $C_{3-7}$  シクロアルキルオキシ基；アリール基； $C_{7-10}$  アラルキル基；アリールオキシ基； $C_{7-10}$  アラルキルオキシ基； $C_{7-10}$  アラルキルアミノ基；ヘテロアリール基若しくは  
15 4～6 員ヘテロシクロアルキル基（ここで、置換基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される）である]で表される。

より好ましくは、 $A^1$  が下記式

20



[式中、 $X$  の定義は上記の通りであり、

$R^{30A}$ 、 $R^{31A}$ 、 $R^{32A}$  及び  $R^{33A}$  は同一又は異なって、

- 25 水素原子；ハロゲン原子；水酸基；ハロゲン原子及び水酸基からなる群から選択される 1～4 個の置換基で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基；

— (CH<sub>2</sub>)<sup>m<sup>A</sup></sup>—Q<sup>A</sup>

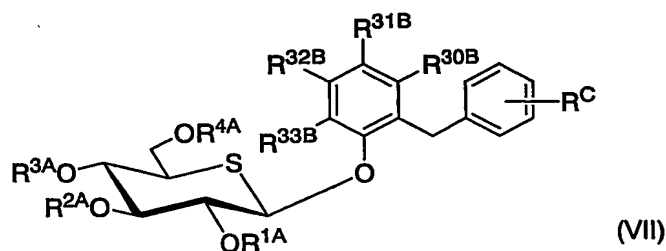
{式中、m<sup>A</sup>は、0～4の整数であり、Q<sup>A</sup>は、ホルミル基；カルボキシ基；1～4個のハロゲン原子で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基；C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルコキシ基；C<sub>2-10</sub>アシルオキシ基；C<sub>2-10</sub>アシル基；C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基；C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基；若しくはC<sub>2-10</sub>アシルアミノ基である}；又は

1～4個の置換基で置換されてもよい、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基；C<sub>3-7</sub>シクロアルキルオキシ基；アリール基；C<sub>7-10</sub>アラルキル基；アリールオキシ基；C<sub>7-10</sub>アラルキルオキシ基；若しくはC<sub>7-10</sub>アラルキルアミノ基（ここで、置換基は、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基及びC<sub>1-6</sub>アルコキシ基からなる群から選択される）であり、

R<sup>40</sup>、R<sup>41</sup>、R<sup>42</sup>、R<sup>43</sup>及びR<sup>44</sup>の定義は上記の通りである]

で表される上記の方法。

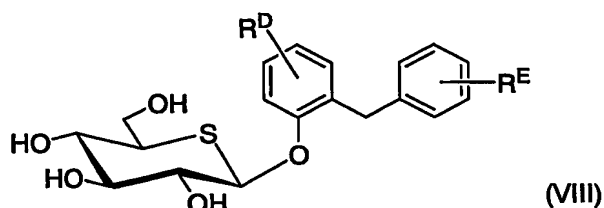
15 より好ましくは、式（V）化合物が下式：



(式中、R<sup>30B</sup>～R<sup>33B</sup>は同一でも又は異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、カルボキシ基、C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基、水酸基又はヒドロキシC<sub>1-4</sub>アルキル基であり、R<sup>C</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ヒドロキシC<sub>1-4</sub>アルキル基、ハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基又はC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基であり、R<sup>4A</sup>は水素原子、C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基又はC<sub>2-6</sub>アルカノイル基であり、R<sup>1A</sup>～R<sup>3A</sup>は同一でも又は異なってもよく、水素原子、C<sub>2-8</sub>アルカノイル基又はベンゾイル基である)

で表される化合物である。

より好ましくは、式 (V) 化合物が下式：



5

(式中、 $R^D$ は水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基又はヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキル基であり、 $R^E$ は水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキル基である) で表される化合物である。

- 10 本発明は、 $Ar$  (及び $A^1$ ) が1～4個の電子求引基で置換されたアリール基であることが好ましい。 $A^1$ が式 (V I) (並びに式 (V I I) 及び (V I I I)) で表される場合には、 $R^{30} \sim R^{33}$  (及び $R^{30A} \sim R^{33A}$ 及び $R^{30B} \sim R^{33B}$ ) の少なくとも1個が電子求引基であることが好ましい。

ここで、「電子求引基」とは、水素原子と比べて、結合原子側から電子を引きつけやすい置換基をいい、誘起効果やメソメリー効果 (又は共鳴効果) などの置換基効果の総和として電子を引きつけることを意味している。

代表的なものとして、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、スルホン酸基、 $-^+NH_3$ 、 $-^+N(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-COCH_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2C_2H_5$ 、 $-COPh$ 、 $-SO_2CH_3$ 及びハロゲン原子が挙げられる。

- 20 好ましくは、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-COCH_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2C_2H_5$ 、 $-COPh$  (Ph: フェニル基を意味する) 又はハロゲン原子である。

置換される位置は、アリールアルコールのOH基に対し、オルト及び／又はパラ位が好ましい。

グルコシル化されるアリールアルコールに電子求引基が置換された化合物を用いることによって、高収率にグルコシル化反応を行うことができる。

25

これは、本反応において、グルコシル化されるアリールアルコールの酸性度が反応収率に大きく寄与していることが考えられる。

したがって、グルコシル化されるアリール基に電子求引基を導入し、グルコシル化反応を行い、その後、接触水素添加、加水分解、脱炭酸などによって電子求引基を除去するか又は当業者に周知の方法（例えば、還元）を用いて他の置換基に変換することによって目的のアリール 5-チオ-β-D-アルドヘキソピラノシド誘導体を高収率に得ることができる。

例えば、臭素原子などハロゲン原子の電子求引基を導入したアリールアルコールを用いてグルコシル化反応を行った場合、その後接触水素添加によってハロゲン原子を除去することができる。

本反応に用いる、「 $PR^{11}R^{12}R^{13}$ で示されるホスフィン類」において、 $R^{11} \sim R^{13}$ は同一又は異なって、 $C_{1-6}$ アルキル基で置換されてもよいフェニル基（例えば、フェニル基、トリル基）、ピリジル基、 $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基を示す）である。ホスフィン類の好ましい例としては、トリフェニルホスフィン、トリ-*n*-ブチルホスフィン、トリ-*t*-ブチルホスフィン、トリトリルホスフィンやジフェニル-2-ピリジルホスフィン等が挙げられる。中でもトリフェニルホスフィン、ジフェニル-2-ピリジルホスフィンが好ましく、トリフェニルホスフィンがより好ましい。

「 $R^{21}-N=N-R^{22}$ で示されるアゾ試薬」において、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ は同一又は異なって、 $C_{2-5}$ アルコキシカルボニル基、*N,N*-ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル基、又はピペリジノカルボニル基を示す。アゾ試薬の好ましい例としては、ジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートやジ-*tert*-ブチルアゾジカルボキシレート、1,1'-アゾビス(*N,N*-ジメチルホルムアミド)や1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン等を用いることができる。中でも、ジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートなどが挙げられる。

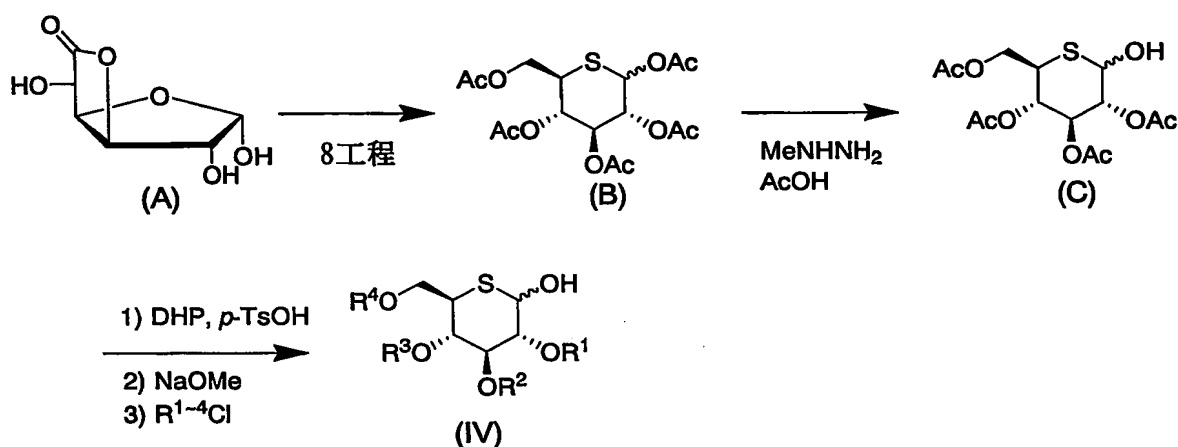
本反応に用いる溶媒はテトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、酢酸エチル、ジメチルスルホキシド、*N,N*-ジメチルホルムアミド等であり、好ましくはテトラヒドロフラン、トルエン

であり、より好ましくはトルエンである。

反応温度は $-20^{\circ}\text{C}$ から室温が好ましい。

本反応に用いる出発原料は、市販品を用いても、又は下記のように合成してもよい。

- 5 式 (I) で示される 5-チオ-D-アルドヘキソピラノース誘導体は、5-チオ-D-グルコピラノース (I V) を例にあげて説明すると、例えば以下のようにして製造することができる。



10

ペンター-O-アセテート誘導体 (B) (Tetrahedron Lett., 第 22 巻, 5061 項, 1981 年, J. Org. Chem., 第 31 巻, 1514 項, 1966 年) は D-グルコフラノー 3, 6-ラクトン (A) から 8 工程で合成することができる。

- 次に、化合物 (B) を適当な溶媒 (DMF、THF、メタノール、エタノール等) 中でヒドラジンアセテート (Tetrahedron, Lett., 第 33 巻, 7675 項, 1992 年)、又はペンシルアミン、好ましくはメチルヒドラジンと酢酸の 1 : 1 混合物と作用させ、選択的に 1 位アセチル基を脱保護し化合物 (C) を製造することができる。
- 15

反応温度は室温から  $80^{\circ}\text{C}$  で、反応時間は 20 分から 24 時間である。

- また、化合物 (C) の 1 位水酸基を保護した (例えば、テトラヒドロピラニル基で保護) 後に、アセチル基を除去し、例えば  $\text{C}_{2-6}$  アルカノイルクロリド又はベンゾイルクロリドを塩基性条件にて作用させる場合には、5-チオ-D-グルコ
- 20

ピラノース誘導体 (I V) の中で、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  が同一又は異なって、 $C_{2-6}$  アルカノイル基又はベンゾイル基である化合物に誘導することができる (Chem. Lett., 626 項, 2002 年)。

5 アグリコンに相当する、式 (I I) の  $Ar-OH$  及び式 (I I)' の  $A^1-OH$  は、フェノール誘導体の場合は、次の文献を参考に合成することができる：国際特許公開 W00168660 号、W00174834 号、W00174835 号、W00228872 号、W00244192 号、W00264606 号、W00311880 号。

10  $A^1-OH$  の  $A^1$  が式 (V I) で示され、 $X$  が  $-CH_2-$  である化合物は、フェノール誘導体とベンジルアルコール誘導体を酸性条件下にて縮合することで製造することもできる。

縮合時に用いる酸としては例えばメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等であり、溶媒を用いる場合は例えばニトロベンゼン等の高沸点溶媒が好ましい。反応温度は  $100^\circ\text{C}$  -  $200^\circ\text{C}$  であり、反応時間は 10 分 - 150 分である。

15 本反応完了後、さらに、必要に応じて糖水酸基の保護基の脱保護を行うことができる。

脱保護においては、ナトリウムメトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン等の塩基を用いることができる。反応に適当な溶媒はメタノール、エタノール、含水メタノール等である。

20 本発明において使用される用語が以下に定義される (定義中、「 $C_{x-y}$ 」とは、その後に続く基が  $x-y$  個の炭素原子を有することを示す)。

「5-チオ-D-アルドヘキソピラノース誘導体」とは、アルドピラノースの 5 位の酸素原子、つまり環内酸素原子を硫黄原子で置換した糖アナログを意味する。例えば、5-チオ-D-グルコピラノース、5-チオ-D-ガラクトピラノース  
25 (Carbohydr. Res., 第 76 巻, 165 項, 1979 年)、5-チオ-D-マンノピラノース (J. Carbohydr. Chem., 第 8 巻, 753 項, 1989 年)、2-デオキシ-2-アミノ-5-チオ-D-グルコピラノース、2-デオキシ-2-アミノ-5-チオ-D-ガラクトピラノース (Bioorg. Med. Chem. Lett., 第 7 巻, 2523 項, 1997 年)、5-チオ-D-アロピラノース、5-チオ-D-アルトロピラノース、5-



チオ-D-イドピラノース、5-チオ-D-タロピラノースであり、中でも5-チオ-D-グルコピラノース誘導体がより好ましい。

式(I)において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、水素原子、 $C_{2-10}$ アシル基（例えば、アセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基など）、 $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル基、エチル基）、 $C_{7-10}$ アラルキル基（例えば、ベンジル基）、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{7-10}$ アラルキル基（例えば、p-メトキシベンジル基）、アリル基、トリ（ $C_{1-6}$ アルキル）シリル基（例えば、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基）、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メトキシメチル基）である。

10 また、Yが-O-である場合、 $R^1$ と $R^2$ 、 $R^2$ と $R^3$ もしくは $R^3$ と $R^4$ が相まって、 $-C(R^A)(R^B)-$ （ $R^A$ 及び $R^B$ は同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基又はフェニル基である）を形成することができるが、その例としては、アセタール基、イソプロピリデン基及びベンジリデン基をあげることができる。

「アリール基」とは、フェニル基、ナフチル基（1-ナフチル基、2-ナフチル基を含む）があげられ、好ましくはフェニル基を示す。

「 $C_{2-10}$ アシル基」とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数2-10の脂肪族アシル基（好ましくは、 $C_{2-6}$ アルカノイル基である）及び芳香族アシル基を意味し、例えばアセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ベンゾイル基等が挙げられ、このうちアセチル基が好ましい。

「 $C_{1-6}$ アルキル基」とは、炭素原子を1-6個有する直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*tert*-アミル基、3-メチルブチル基、ネオペンチル基などが挙げられる。

「 $C_{7-10}$ アラルキル基」とは、炭素原子数7-10のアリールアルキル基をいい、例えば、ベンジル基、フェニルエチル基が挙げられる。

「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」は、炭素原子を1-6個有する直鎖状又は分枝状のアルコキシ基を意味し、 $C_{1-4}$ アルコキシ基が好ましい。 $C_{1-4}$ アルコキシ基として

は、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、 $n$ -ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基などが挙げられる。

「 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{7-10}$ アラルキル基」とは、 $C_{1-6}$ アルコキシ基と $C_{7-10}$ アラルキル基が複合した形態を有しており、例えば、 $p$ -メトキシベンジル基が  
5 挙げられる。

「トリ( $C_{1-6}$ アルキル)シリル基」とは、その基上の水素原子が3個の $C_{1-6}$ アルキル基によって置換されたシリル基を示す。例えば、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、 $t$ -ブチルジメチルシリル基が挙げられる。

「 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基」とは、 $C_{1-6}$ アルコキシ基と $C_{1-6}$ アル  
10 キル基が複合した形態を有しており、例えば、メトキシメチル基などが挙げられ  
る。

「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子などが  
挙げられる。

「1~4個のハロゲン原子で置換された $C_{1-6}$ アルキル基」は、その基上の水  
15 素原子が1~4個のハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）によって置換され  
た $C_{1-6}$ アルキル基を示す。例えば、トリフルオロメチル基、1,1,1-トリフル  
オロエチル基、1,1,1-トリフルオロプロピル基、1,1,1-トリフルオロ  
ブチル基などが挙げられる。中でも、トリフルオロメチル基、1,1,1-トリフル  
オロエチル基が好ましい。

「1~4個の水酸基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基」は、その基上の水素原子  
20 が1~4個の水酸基によって置換されたアルキル基を示し、好ましくは、1個の  
水酸基によって置換された $C_{1-6}$ アルキル基であるヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル基、  
より好ましくは、ヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキル基である。例えば、ヒドロキシメチ  
ル基、ヒドロキシエチル基（1-ヒドロキシエチル基など）、ヒドロキシプロピル  
25 基、ヒドロキシブチル基などが挙げられる。

「1~4個のハロゲン原子で置換された $C_{1-6}$ アルコキシ基」は、その基上の  
水素原子がハロゲン原子によって置換されたアルコキシ基を示す。例えば、トリ  
フルオロメトキシ基、1,1,1-トリフルオロエトキシ基、1,1,1-トリフル  
オロプロポキシ基、1,1,1-トリフルオロブトキシ基などが挙げられる。中で

も、トリフルオロメトキシ基、1, 1, 1-トリフルオロエトキシ基などが好ましい。

「C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルコキシ基」は、例えば、メトキシメトキシ基などが挙げられる。

- 5 「C<sub>2-10</sub>アシルオキシ基」とは、C<sub>2-10</sub>アシル基と-O-が複合した形態を有しており、好ましくは、C<sub>2-6</sub>アルカノイルオキシ基（例えば、アセチルオキシ基）、ベンゾイルオキシ基である。

- 「C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基」とは、直鎖状又は分岐鎖状のC<sub>1-5</sub>アルコキシ基とカルボニル基との複合した形態を有しており、好ましくは、C<sub>2-5</sub>アルコキシカルボニル基であり、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、  
10 プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等が挙げられ、このうちメトキシカルボニル基が好ましい。

- 「C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基」は、炭素原子を1-6個有する直鎖状又は分枝状のアルキル基と1個のチオ基（-S-）が複合した形態を有しており、C<sub>1-4</sub>アル  
15 キルチオ基が好ましい。C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基などが挙げられる。

「C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基」はC<sub>1-6</sub>アルキル基とスルフィニル基（-SO-）が複合した形態を有しており、メタンスルフィニル基、エタンスルフィニル基が好ましい。

- 20 「C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基」はC<sub>1-6</sub>アルキル基とスルホニル基（-SO<sub>2</sub>-）が複合した形態を有しており、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基が好ましい。

「C<sub>2-10</sub>アシルアミノ基」はC<sub>2-10</sub>アシル基とアミノ基が複合した形態を有しており、アセチルアミノ基が好ましい。

- 25 「C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基」は、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基とアミノ基が複合した形態を有している。例えば、メタンスルホニルアミノ基やエタンスルホニルアミノ基などが挙げられる。

「C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」は、C<sub>1-6</sub>アルキル基とアミノ基が複合した形態を有している。例えば、メチルアミノ基やエチルアミノ基などが挙げられる。

「N, N-ジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基」は、2個のC<sub>1-6</sub>アルキル基とアミノ基が複合した形態を有している。例えば、ジメチルアミノ基やジエチルアミノ基などが挙げられる。

「N- (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノカルボニル基」は、N- (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基とカルボニル基との複合した形態を有しており、好ましくは、N- (C<sub>1-4</sub>アルキル) アミノカルボニル基であり、N-メチルアミノカルボニル基などが挙げられる。

「N, N-ジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノカルボニル基」は、N, N-ジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基とカルボニル基との複合した形態を有しており、好ましくは、N, N-ジ (C<sub>1-4</sub>アルキル) アミノカルボニル基であり、N, N-ジメチルアミノカルボニル基などが挙げられる。

- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Q、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m'</sub>-Q' 及び - (CH<sub>2</sub>)<sub>m<sup>A</sup></sub>-Q<sup>A</sup>において、m、m' 及びm<sup>A</sup>が1以上の整数である場合の例を以下にあげる。

Q、Q' 及びQ<sup>A</sup>がC<sub>1-6</sub>アルコキシ基である場合は、メトキシメチル基などが挙げられる。

Q及びQ' がアミノ基である場合は、アミノメチル基などが挙げられる。

Q、Q' 及びQ<sup>A</sup>がC<sub>2-10</sub>アシルオキシ基である場合は、アセチルオキシメチル基、ベンゾイルオキシエチル基などが挙げられる。

Q、Q' 及びQ<sup>A</sup>がC<sub>2-10</sub>アシルアミノ基である場合は、アセチルアミノメチル基などが挙げられる。

Q及びQ' がN, N-ジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基である場合は、N, N-ジメチルアミノメチル基などが挙げられる。

「C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基」は、炭素原子を3-7個有する環状アルキル基を意味し、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などが挙げられる。中でも、シクロプロピル基が好ましい。

「アリールオキシ基」とは、アリール基と-O-が複合した形態を有しており、例えば、フェノキシ基、ナフトキシ基が挙げられる。

「C<sub>3-7</sub>シクロアルキルオキシ基」とは、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基と-O-が複合した形態を有しており、シクロプロピルオキシ基、シクロペンチルオキシ基が

挙げられる。

「 $C_{7-10}$ アラルキルオキシ基」は、 $C_{7-10}$ アラルキル基と $-O-$ が複合した形態を有しており、例えば、ベンジルオキシ基、フェニルエチルオキシ基が挙げられる。

- 5 「 $C_{7-10}$ アラルキルアミノ基」は、 $C_{7-10}$ アラルキル基と $-NH-$ が複合した形態を有しており、例えば、ベンジルアミノ基、フェニルエチルアミノ基が挙げられる。

- 「ヘテロアリアル基」とは、ピリジル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、フリル基（2-フリル基、  
10 3-フリル基を含む）、チエニル基（2-チエニル基、3-チエニル基を含む）、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ピロリル基（1-ピロリル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基を含み、1-ピロリル基が好ましい）、イミダゾリル基、トリアゾリル基、イソオキサゾリル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチアゾ  
15 リル基、ベンゾチエニル基が挙げられる。

- 「4～6員ヘテロシクロアルキル基」とは、環内に少なくとも1個のヘテロ原子（酸素原子、窒素原子又は硫黄原子）を含有する4～6員ヘテロシクロアルキル基をいい、例えば、環内に一つ以上の窒素原子を有し、また一つ以上の酸素原子、硫黄原子が存在してもよい環状アミノ基などが挙げられる。例えば、モルホ  
20 リノ基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、1-ピロリジニル基などが挙げられる。

1～4個の置換基で置換されたヘテロアリアル基の例として、置換基が $C_{1-6}$ アルキル基である場合を以下に説明する。

- 「 $C_{1-6}$ アルキル基で置換されたチアゾリル基」は、その環上の少なくとも1  
25 つの水素原子が $C_{1-6}$ アルキル基、好ましくは $C_{1-4}$ アルキル基、より好ましくはメチル基によって置換されたチアゾリル基であり、例えば4-メチルチアゾール-2-イル基などが挙げられる。

「 $C_{1-6}$ アルキル基で置換されたピリジル基」は、その環上の少なくとも1つの水素原子が $C_{1-6}$ アルキル基、好ましくは $C_{1-4}$ アルキル基、より好ましくはメ

チル基によって置換されたピリジル基であり、例えば2-メチルピリジン-5-イル基などが挙げられる。

「C<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されたピラゾリル基」は、その環上の少なくとも1つの水素原子がC<sub>1-6</sub>アルキル基、好ましくはC<sub>1-4</sub>アルキル基、より好ましくはメチル基、エチル基によって置換されたピラゾリル基であり、例えば1-メチルピラゾール-4-イル基、1-エチルピラゾール-4-イル基などが挙げられる。

「C<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されたピロリル基」は、その環上の少なくとも1つの水素原子がC<sub>1-6</sub>アルキル基、好ましくはC<sub>1-4</sub>アルキル基、より好ましくはメチル基によって置換されたピロリル基であり、例えば1-メチルピロリル基などが挙げられる。

1~4個の置換基で置換されたヘテロシクロアルキル基の例として、置換基がC<sub>1-6</sub>アルキル基である場合を以下に説明する。

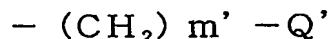
「4-C<sub>1-6</sub>アルキルピペラジニル基」は、1つの窒素原子上の水素原子がC<sub>1-6</sub>アルキル基で置換された1-ピペラジニル基を示し、例えば4-メチルピペラジン-1-イル基、4-エチルピペラジン-1-イル基等が挙げられる。

本発明化合物のより好ましい態様を以下にあげる。

Xの好ましい例は、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (nは0-3の整数である)、-CO (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (nは0-3の整数である)、-CONH (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (nは0-3の整数である)である。

Xのより好ましい例は、-CH<sub>2</sub>-, -CO (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (nは0-2の整数である)である。

式(VI)及び(VI)'において、R<sup>40</sup>、R<sup>41</sup>、R<sup>42</sup>、R<sup>43</sup>及びR<sup>44</sup>の好ましい例は、同一又は異なって、水素原子；ハロゲン原子；水酸基；ハロゲン原子および水酸基からなる群から選択される1-4個の置換基で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基；



{式中、m'は、0-4の整数であり、Q'がニトロ基；1-4個のハロゲン原子で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基；C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルコキシ

- 基； $C_{2-10}$ アシルオキシ基； $C_{2-10}$ アシル基； $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基； $C_{1-6}$ アルキルチオ基； $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基； $C_{2-10}$ アシルアミノ基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基；カルバモイル基； $N,N$ -ジ（ $C_{1-6}$ アルキル）アミノ基；若しくは  $N,N$ -ジ（ $C_{1-6}$ アルキル）アミノカルボニル基である}；又は
- 1－4個の置換基で置換されてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基； $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ基；アリール基； $C_{7-10}$ アラルキル基；アリールオキシ基； $C_{7-10}$ アラルキルオキシ基； $C_{7-10}$ アラルキルアミノ基；ヘテロアリール基若しくは4－6員ヘテロシクロアルキル基（ここで置換基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基及び $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群から選択される）である。

- $R^{40}$ 、 $R^{41}$ 、 $R^{42}$ 、 $R^{43}$ 及び $R^{44}$ のより好ましい例は、同一又は異なって、水素原子；ハロゲン原子；水酸基；ハロゲン原子および水酸基からなる群から選択される1－4個の置換基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基；
- 15     $-(CH_2)_{m'}-Q'$
- {式中、 $m'$  は、0－4の整数であり、 $Q'$  がニトロ基；1－4個のハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基； $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルコキシ基； $C_{2-10}$ アシルオキシ基； $C_{2-10}$ アシル基； $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基； $C_{2-10}$ アシルアミノ基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基；若しくはカルバモイル基である}；又は
- 20    1－4個の置換基で置換されてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基； $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ基；アリール基； $C_{7-10}$ アラルキル基；アリールオキシ基； $C_{7-10}$ アラルキルオキシ基；若しくはヘテロアリール基（ここで置換基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基及び $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群から選択される）
- 25    である。

本発明の5－チオ－ $\beta$ －D－グリコシル化反応について、以下のスキーム1及び2に示す具体例を例示して説明する。

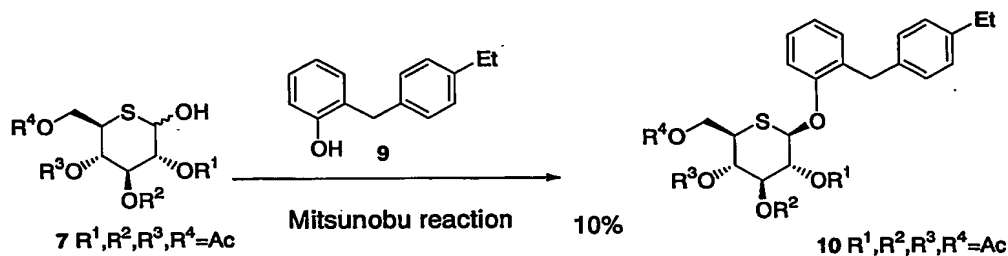
また、本発明の反応が、以下に参考例で示す様々な公知のグリコシル化反応の

条件を用いた場合の5-チオグリコシル化反応と比較して優れた $\beta$ 選択的反応であることを説明する。

- 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース (7) と2-(4-エチルベンジル)フェノール (9) をトリフェニルホスフィンとジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD) の存在下で反応させることによって、8-10%の収率で2'-(4'-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド (10) を選択的に得ることができた。

10

### スキーム 1

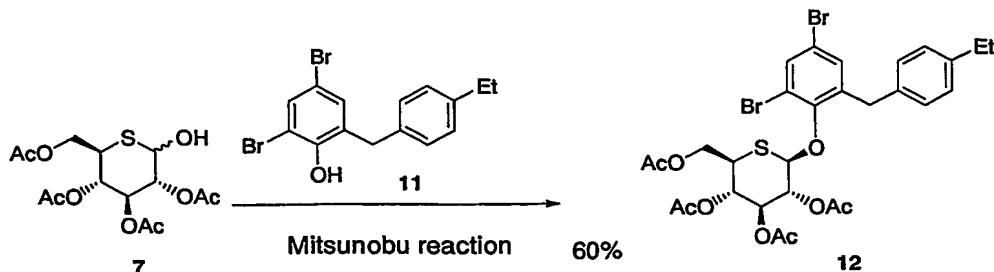


- 尚、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>が他の置換基（例えば、ベンゾイル基あるいはピバロイル基）であっても同様に目的物を得ることが出来た。

15

また、ハロゲン原子、ニトロ基等の電子求引基で置換されたアリールアルコールを用いる場合には飛躍的に収率が向上することができた。

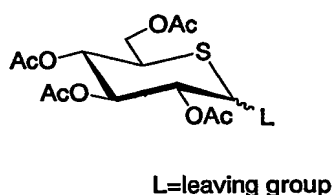
### 20 スキーム 2



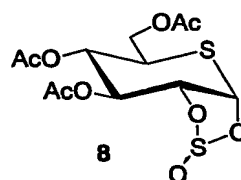


例えば、2-(4-エチルベンジル)フェノールのフェノール環上に臭素原子等の電子求引基を導入したフェノール11を用いるとグルコシル化反応の収率を50-60%に向上させることができた(実施例2)。尚、ベンゼン環上の電子求引基は光延反応後に除去することも可能であり、化合物12のハロゲン原子を接触水素添加等で除去し化合物10に誘導することもできる。

これに対して、以下のチオ糖誘導体を用いて公知のグリコシル化の反応の条件での5-チオグリコシル化反応は以下のとおりである。



- 1 L = Br
- 2 L = OCNHCCl<sub>3</sub>
- 3 L = OPOEt<sub>2</sub>
- 4 L = OAc
- 5 L = OTMS
- 6 L = OTs
- 7 L = OH



10

アリール β-D-グルコピラノシドの合成には、D-グリコピラノシル プロミドを糖供与体として塩基に炭酸カリウム等と相関移動触媒を用いた反応が用いられる (Synth. Commun., 第20巻, 2095項, 1990年、Synth. Commun., 第29巻, 2775項, 1999年)。この方法を、5-チオβ-D-グルコピラノシル プロミド(1) (Tetrahedron, 第49巻, 8977項, 1993年)と2-(4-エチルベンジル)フェノールとの縮合に応用したが目的物を得ることができず、原料回収に終わった(参考例1参照)。

グリコシル化に最も一般的に用いられている2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオβ-D-グルコピラノシル トリクロロアセトイミデート(2)とルイス酸触媒として TMSOTf を用いて2-(4-エチルベンジル)フェノールのグルコシル化を行った。しかし、目的とする5-チオβ-D-グルコピラノシド〔2-(4-エチルベンジル)フェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオβ-D-グルコピラノシド〕(10)は得られなかった(参考例2参照)。

25

- $\beta$ -O-グルコシド合成に有利であるとの報告があった、グルコシルホスファイトと不溶性酸触媒 (montmorillonite K-10) との組み合わせを試した (Tetrahedron Lett., 第 43 巻, 847 項, 2002 年)。ジエチル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ- $\alpha/\beta$ -D-グルコピラノシル ホスファイト
- 5 (3)と K-10 を用いて 2-(4-エチルベンジル)フェノールのグルコシル化を行った。しかし、目的物は全く得られなかった。その他に、 $\text{Yb}(\text{OTf})_2$ 、 $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ 、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  等のルイス酸触媒についても同様な反応を試したが、目的物を得ることができなかった (参考例 4 参照)。
- 10 グルコシル化反応での報告が数多くなされている 1-O-アセチル化糖供与体をルイス酸で活性化するグルコシル化と同様の反応条件にて検討した (Chem. Ber., 第 66 巻, 378 項, 1933 年、Can. J. Chem., 第 31 巻, 528 項, 1953 年、J. Carbohydr. Res., 第 59 巻, 261 項, 1977 年、Carbohydr. Res., 第 72 巻, C15 項, 1979 年、Carbohydr. Res., 第 114 巻, 328 項, 1983 年、Carbohydr. Res.,
- 15 第 93 巻, C6 項, 1981 年、Chem. Lett., 145 項, 1989 年、Chem. Lett., 533 項, 1991 年、Chem. Lett., 985 項, 1991 年)。1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース (4) に対する 2-(4-エチルベンジル)フェノールのグルコシル化を、上記文献に記載の種々のルイス酸を用いて実施したが目的物を得ることができなかった (参考例 5 参照)。
- 20
- Tietze らは 1-O-トリメチルシリル グルコースとフェニルトリメチルシリル エーテルを  $\text{TMSOTf}$  を触媒として、選択的にフェニル  $\beta$ -D-グルコピラノシドを作る方法を報告している (Tetrahedron Lett., 第 23 巻, 4661 項, 1982 年)。そこで、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリメチルシリル
- 25 -5-チオ-D-グルコピラノース (5) と 2-(4-エチルベンジル)フェニルトリメチルシリル エーテルを調整し反応を行ったが目的物は全く得られなかった (参考例 6 参照)。

5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド形成には速度論支配による  $\text{S}_{\text{N}}2$  置換反応

が有利であると考察し、1-オースルホニル誘導体又は1,2-サイクリックサルファイト経由 (Tetrahedron Lett., 第35巻, 6279項, 1994年)でのグルコシル化反応と同様の反応条件を用いて、1-オートシル誘導体(6)又は1,2-サイクリックサルファイト(8)と2-(4-エチルベンジル)フェノールとの反応を試みたが目的物を得ることができなかった(参考例7及び8参照)。

10 1位水酸基を直接脱水縮合する方法を試した。2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース(7)と2-(4-エチルベンジル)フェノールをmontmorillonite K-10存在下加熱還流した。目的とするグルコシドは得られず、チオフェン誘導体(J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2763項, 1990年)が主生成物として得られた(参考例9参照)。

15 また、リボフラノシド合成に有効なジホスホニウム塩を用いた反応(Chem. Lett., 1143項, 1990年)も適応し、(7)と2-(4-エチルベンジル)フェノールとのグルコシル化反応を行ったが原料を回収するに終わった。

#### 参考例1.

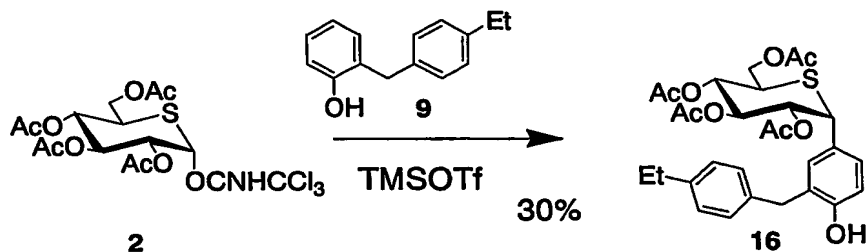
20 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシルプロミド(1)(Tetrahedron, 第49巻, 8977項, 1993年)と2-(4-エチルベンジル)フェノール(9)、炭酸カリウム、ベンジルトリー-n-ブチルアンモニウムクロリドをクロロホルムの混合物を60度で加熱した。しかし、グルコシル化生成物は全く得られなかった。副生物として2-(4-エチルベンジル)フェニルアセテートが得られた。

#### 25 参考例2.

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシルトリクロロアセトイミデート(2)、2-(4-エチルベンジル)フェノール(9)、MS4AとCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の混合物に-78度にてTMSOTfを加えた。この反応では、目的とする5-チオ-β-D-グルコピラノシド(10)は得られず、アリール α-C

ーグルコシド (16) (収率30%) が得られた。

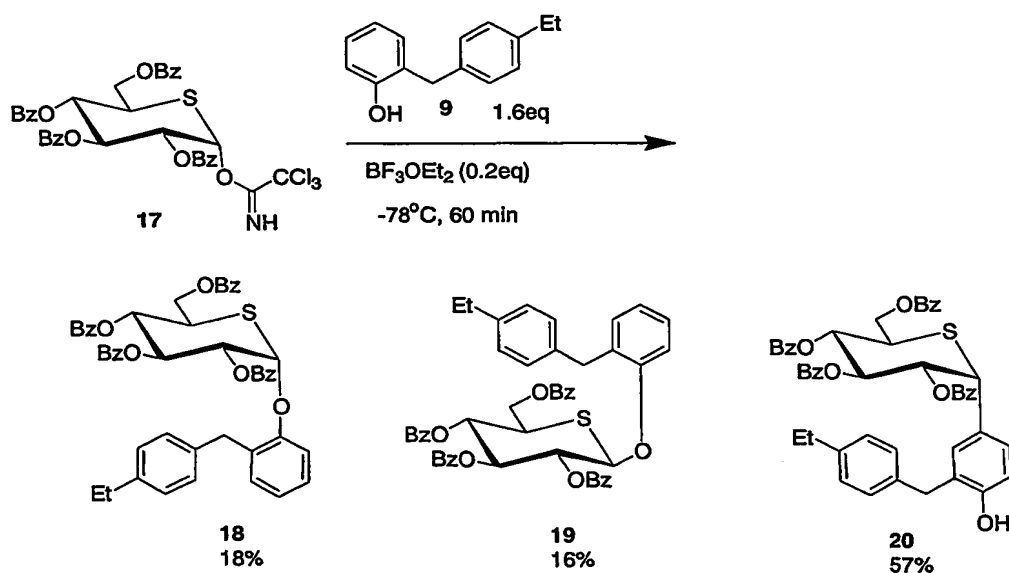
スキーム4



5 参考例3.

2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ベンゾイル-5-チオ-β-D-グルコピラノシル トリクロロアセトイミデート (17)、2-(4-エチルペンジル)フェノール (9)、MS4A と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の混合物に-78度にて BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O を加えた。この反応では、目的とする5-チオ-β-D-グルコピラノシド (18) 及び5-チオ-α-D-グルコピラノシド (19) がそれぞれ16%と18%の収率で得られ、主生成物はアリール α-C-グルコシド (20) (収率57%) であった。

スキーム5



## 参考例 4.

- 5 ジエチル 2, 3, 4, 6-テトラ- $O$ -アセチル-5-チオ- $\alpha/\beta$ -D-グル  
コピラノシル ホスファイト (3)、2-(4-エチルベンジル)フェノール (9)  
と montmorillonite K-10 の混合物を  $CH_3CN$  中、 $-20^\circ$  で反応した。しかし、目  
的物 (10) は得られずイミデート法と同様にごくわずかなアリール  $\alpha$ -C-グ  
ルコシド (16) を与えた。

## 10 参考例 5.

1, 2, 3, 4, 6-ペンタ- $O$ -アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース  
(4)、2-(4-エチルベンジル)フェノール (9) とルイス酸 (K-10、 $Yb(OTf)_3$ 、  
 $Yb(OTf)_3$ 、 $Sc(OTf)_2$ 、 $SnCl_4$ ) を溶媒中 (DMF、DMSO、トルエン) で反応した。しか  
し、目的物 (10) を得ることができなかった。

15

## 参考例 6.

- 2, 3, 4, 6-テトラ- $O$ -アセチル-1- $O$ -トリメチルシリル-5-チオ  
-D-グルコピラノース (5)、2-(4-エチルベンジル)フェニルトリメチルシ  
リル エーテル、MS4A と  $CH_2Cl_2$  の混合物に  $0^\circ$  にて  $TMSOTf$  を加えた。目的物 (1  
20 0) は得られず、副生物として 2, 3, 4, 6-テトラ- $O$ -アセチル-5-チオ-  
D-グルコピラノース (7) が収率 54% で得られた。

## 参考例 7.

- 2, 3, 4, 6-テトラ- $O$ -アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース (7)  
25 から 1- $O$ -スルホニル誘導体を調整し、2-(4-エチルベンジル)フェノール  
(9) と反応を試みたが目的物 (10) は得られなかった。

## 参考例 8.

3, 4, 6-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノースから 1,2-サイクリック サルファイト (8) を調整し、2-(4-エチルベンジル)フェノール (9) と反応を試みたが目的物 (10) は得られなかった。

#### 5 参考例 9.

2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース (7)、2-(4-エチルベンジル)フェノール (9)、montmorillonite K-10、を溶媒中 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{CCl}_4$ 、 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $\text{CHCl}_2\text{CHCl}_2$ 、 $\text{CCl}_2=\text{CCl}_2$ 、トルエン、クロロベンゼン、*o*-ジクロロベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン) 加熱還流した。目的物 (10) は得られず、チオフェン誘導体 (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2763 項, 1990 年) が主生成物として得られた。

#### 製造例

本発明の製造法に用いる出発物質を以下の製造例 1～7 によって例示する。

15

#### 製造例 1

##### 4-クロロ-2-(4-エチルベンジル)フェノールの製造

4-クロロフェノール (2.0 g, 15.6 mmol)、4-エチルベンジルアルコール (2.12 g, 15.6 mmol) 及びメタンスルホン酸 (80 mg, 0.83 mmol) の混合物を 160℃で 25 分間加熱攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1) にて精製し、淡黄色油状の 4-クロロ-2-(4-エチルベンジル)フェノール (1.78 g, 46%) を得た。

#### 25 製造例 2

##### 3-(4-エチルベンジル)-4-ヒドロキシ安息香酸メチルの製造

4-ヒドロキシ安息香酸メチル (20 g, 131 mmol) 及びメタンスルホン酸 (80 mL) の混合物にヘキサメチレンテトラミン (20 g, 144 mmol) を室温で少しずつ加えた。1

00℃で3.5時間攪拌した後、濃塩酸(10mL)及び水(300mL)を加えた。酢酸エチルで2回抽出し、有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=80:20-65:35)にて精製し、無色粉末の3-ホルミル-4-ヒドロキシ安息香酸メチル(7.24g, 31%, mp 87.5-89.0℃)を得た。

3-ホルミル-4-ヒドロキシ安息香酸メチル(4.0g, 22.2mmol)及びテトラヒドロフラン(100mL)の混合物に-70℃で4-エチルフェニルリチウム[1-ブromo-4-エチルベンゼン(12.3g, 66mmol)及びテトラヒドロフラン(200mL)の混合物にt-ブチルリチウム(66mmol)で-70℃にて30分間攪拌して調整した。]を加えて1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=65:35-50:50)にて精製し、淡黄色ガム状の3-[(4-エチルフェニル)ヒドロキシメチル]安息香酸メチル(2.92g, 46%)を得た。

3-[(4-エチルフェニル)ヒドロキシメチル]安息香酸メチル(2.88g, 10.0mmol)、10%パラジウムカーボン(200mg)、濃塩酸(0.5mL)及びメタノール(15mL)の混合物を水素雰囲気下、室温で14時間攪拌した。不溶物をろ過した後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=80:20)にて精製し、無色粉末の3-(4-エチルベンジル)-4-ヒドロキシ安息香酸メチル(2.38g, 88%)を得た。  
mp 134.0-137.0℃

### 製造例3

#### 2-(4-エチルベンジル)レゾルシノールの製造

25

1, 3-ジメトキシベンゼン(6.9g, 50mmol)及びテトラヒドロフラン(70mL)の混合物に、氷冷下、n-ブチルリチウム(1.57Mヘキサン溶液, 35mL)を加えて1.5時間攪拌した後、4-エチルベンジルプロマイド(10g, 50mmol)を氷冷下で加えてさらに3.5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、

酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝95：5－85：15）にて精製し、淡黄色粉末の1, 3-ジメトキシ-2-(4-エチルベンジル)ベンゼン(6.37g, 49%, mp 62.5  
5 -66.5℃)を得た。

1, 3-ジメトキシ-2-(4-エチルベンジル)ベンゼン(6.0g, 23.4mmol)及びピリジン塩酸塩(21.6g, 187mmol)の混合物を180℃で15時間加熱攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機相を希塩酸水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し得られた残渣を  
10 シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝80：20）にて精製し、淡茶色油状の2-(4-エチルベンジル)レゾルシノール(5.2g, 97%)を得た。

#### 製造例 4

##### 15 2-(4-トリフルオロメチルベンジル)フェノールの製造

マグネシウム(3.44g, 142mmol)及びテトラヒドロフラン(10mL)の混合物に4-プロモベンゾトリフルオリド(2-3mL)を室温に加えた。反応が開始したのを確認した後に残りの4-プロモベンゾトリフルオリド(total 20.9g, 93.1mmol)のテト  
20 ラヒドロフラン(56mL)溶液を滴下して、そのまま30分間攪拌した。反応液を氷冷した後、2-ベンジルオキシベンズアルデヒド(16.4g, 77.2mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出して有機相を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し得られた残渣を中性シリカ  
25 ゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝90：10－85：15）にて精製し、2-ベンジルオキシ-(4'-トリフルオロメチル)ジフェニルメタノールを得た。

上記で得た2-ベンジルオキシ-(4'-トリフルオロメチル)ジフェニルメタノール、10%パラジウム/カーボン(1.68g)、濃塩酸(3.4mL)及びメタノール



(330mL)の混合物を水素雰囲気下、室温で14.5時間攪拌した。不溶物をろ過した後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=93:7-85:15)にて精製し、無色油状の2-(4-トリフルオロメチルベンジル)フェノール(17.5g, 90%)を得た。

5

## 製造例5

### 2-(4-エチルベンジル)-4-フルオロフェノールの製造

2-ブロモ-4-フルオロフェノール(24.7g, 129mmol)、テトラブチルアンモニウムアイオダイド(4.8g, 13.0mmol)、炭酸カリウム(35.9g, 260mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(390mL)の混合物にベンジルブロミド(23.5g, 137mmol)を室温に加え1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル及び飽和食塩水の混合物に注ぎ、酢酸エチルで抽出して有機相を飽和食塩水で2回洗浄した後に無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10-80:20)にて精製し、1-ベンジルオキシ-2-ブロモ-4-フルオロベンゼン(33.0g, 90%)を得た。

マグネシウム(3.2g, 133mmol)及びテトラヒドロフラン(10mL)の混合物に1-ベンジルオキシ-2-ブロモ-4-フルオロベンゼン(2-3mL)を室温に加えた。加熱して反応が開始した後に、残りの1-ベンジルオキシ-2-ブロモ-4-フルオロベンゼン(total 30.0g, 106mmol)のテトラヒドロフラン(60mL)溶液を滴下して、そのまま30分間攪拌した。反応液を氷冷した後、4-エチルベンズアルデヒド(16.4g, 77.2mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出して有機相を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し得られた残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10-80:20)にて精製し、2-ベンジルオキシ-5-フルオロ-(4'-エチル)ジフェニルメタノールを得た。

上記で得た2-ベンジルオキシ-5-フルオロ-(4'-エチル)ジフェニルメ

タノール、10%パラジウムカーボン(1.77g)、濃塩酸(3.5mL)及びメタノール(350mL)の混合物を水素雰囲気下、室温で13時間攪拌した。不溶物をろ過した後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10-80:20)にて精製し、黄色油状の2-(4-エチルベンジル)-4-フルオロフェノール(21.0g, 85%)を得た。

#### 製造例6

##### 2-(4-アセチルベンジル)フェノールの製造

2-(4-メトキシカルボニルベンジル)フェノール(250mg, 1.03mmol)、メタノール(1.0mL)、2M NaOH(4.0mL)の混合物を75℃にて1時間攪拌した。氷冷した後に、反応液のpHを1M塩酸にて3.0にあわせた。析出した沈殿物を酢酸エチルにて抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し得られた残渣(230mg)にテトラヒドロフラン(10mL)を加え、つづいてN-オージメチルヒドロキシアミン塩酸(301mg)、トリエチルアミン(0.456mL)、水(0.5mL)、WSC HCl(296mg)、HOBT(210mg)を加えた。室温にて2時間攪拌した後に、反応液に飽和NaHCO<sub>3</sub>水を加えた。混合物を酢酸エチルにて2回抽出し、合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)にて精製し、無色油状の4-(2-ヒドロキシベンジル)-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド(250 mg, 89%)を得た。

次に、4-(2-ヒドロキシベンジル)-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド(250 mg, 0.921mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に-20℃にてメチルマグネシウムブロミド(12% in THF, 2.8mL)を加えた。15分後、2度目のメチルマグネシウムブロミド(12% in THF, 2.5mL)を加えた。さらに、3度目のメチルマグネシウムブロミド(12% in THF, 2.0mL)を加えた。10分後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)にて

精製し、無色粉末状の表題化合物(110 mg, 53%)を得た。

ESI m/z = 249 (M+Na)

#### 製造例 7

#### 5 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノースの製造

1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース  
(34.0g, 0.0837mol) のN,N-ジメチルホルムアミド(300 mL) 溶液に、メチル  
ヒドラジン(6.70mL, 0.120mmol)、酢酸(15mL, 0.120mmol) 及びN,N-ジメチ  
10 ルホルムアミド(10mL) の混合物を氷冷下加えた。反応液を室温にて2.5時間攪  
拌した後に、反応液に0.5M HCl(300mL) を氷冷下にて加え、これを酢酸エチル  
(250mL) で2回抽出した。合わせた有機相を水(200mL)、飽和NaHCO<sub>3</sub>水(100mL)、  
水(100mL)、飽和食塩水(100mL) の順で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>、活性炭(1g)を加えた。不  
溶物をろ過した後に、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をイソプロピルエー  
15 テル(70mL)から結晶化し、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グル  
コピラノース(26.9g, 88%) を無色結晶として得た。

#### 実施例

以下に、実施例をあげて本発明の製造法をさらに詳しく説明するが、本発明は  
20 これらの記載によって限定的に解釈されるものではない。また、下記実施例にお  
ける収率については出発原料の純度などにより収率が影響を受けているものがあ  
る。個々の化合物について製造するための最適化条件を選択することによって、  
さらに高い収率にすることが可能である。

#### 25 実施例 1

2'-(4'-エチルペンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル  
-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース

(100mg, 0.274mmol)、2-(4-エチルペンジル)フェノール(117mg, 0.551mmol)、トリフェニルホスフィン(144mg, 0.548mmol)及びTHF(3 mL)の混合物に、室温で、ジエチルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液、0.24 mL)をゆっくり滴下した。室温で20時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=7：3)にて精製し、無色粉末状の表題化合物(12 mg, 11%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.20 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.90 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.60 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.20–3.30 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 4.08–4.17 (m, 1H), 4.25–4.35 (m, 1H), 5.16 (dd,  $J = 8.9$ , 9.3Hz, 1H), 5.33 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 5.39 (dd,  $J = 9.3$ , 10.4Hz, 1H), 5.62 (dd,  $J = 8.6$ , 8.9Hz, 1H), 6.94–7.00 (m, 1H), 7.04–7.14 (m, 6H), 7.17–7.24 (m, 1H).

ESI  $m/z = 557$  (M-H)

mp 114.0–119.0°C

15

## 実施例 2

4', 6'-ジブromo-2'-(4'-エチルペンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシドの製造

20 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース(510mg, 1.4mmol)、4, 6-ジブromo-2-(4-エチルペンジル)フェノール(1.05g, 2.8mmol)、トリフェニルホスフィン(550 mg, 2.1mmol)及びトルエン(8mL)の混合物に、氷冷下、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液、1.06g, 2.1mmol)をゆっくり滴下した。室温で12時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=7：3)にて精製し、無色粉末状の表題化合物(550mg, 55%)を得た。

25

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.23 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H), 2.02 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.63 (q,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.95 (m, 1H), (m, 1H), 3.92 (d,  $J = 15.6\text{Hz}$ , 1H), 4.02 (dd,  $J = 3.3$ , 12.1Hz, 1H), 4.12 (d,

$J = 15.6\text{Hz}$ , 1H), 4.31 (dd,  $J = 5.1, 12.1\text{Hz}$ , 1H), 5.11 (t,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 5.34 (dd,  $J = 9.2, 10.7\text{Hz}$ , 1H), 5.52 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 5.71 (t,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.07–7.17 (m, 5H), 7.56 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H).

ESI  $m/z = 737, 739, 740, 742$  (M+Na).

5 mp 152.0–155.0°C.

### 実施例 3

2' – (4' – エチルペンジル) フェニル 5 – チオ –  $\beta$  – D – グルコピラノシド  
の製造

10

4', 6' – ジブプロモ – 2' – (4' – エチルペンジル) フェニル 2, 3, 4, 6 – テトラ – O – アセチル – 5 – チオ –  $\beta$  – D – グルコピラノシド (410mg, 0.572mmol)、炭酸カリウム (158mg, 1.15mmol)、10%パラジウム活性炭 (50% wet, 200mg)、メタノール (20mL) の混合物を水素雰囲気下、室温で20時間攪拌した。反応液中の不溶物をセライトを通してろ過し、そのろ液を濃縮した。得られた残渣をメタノール–水から再結晶し無色粉末状の表題化合物 (177mg, 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  1.19 (t,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 3H), 2.58 (q,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 2H), 2.88–2.95 (m, 1H), 3.29–3.31 (m, 1H), 3.55–3.60 (m, 1H), 3.74–3.83 (m, 2H), 3.90–3.93 (m, 1H), 3.97–3.99 (m, 2H), 5.17 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.91 (dt,  $J = 1.2, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.10–7.19 (m, 6H), 7.27 (d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H)

ESI  $m/z = 389$  (M-H)

mp 156.5–157.5°C

### 実施例 4

25 4' – ブプロモ – 2' – ベンゾイルフェニル 2, 3, 4, 6 – テトラ – O – アセチル – 5 – チオ –  $\beta$  – D – グルコピラノシドの製造

2, 3, 4, 6 – テトラ – O – アセチル – 5 – チオ – D – グルコピラノース (200mg, 0.549mmol)、4 – ブプロモ – 2 – ベンゾイルフェノール (773mg, 2.79mmol)、

トリフェニルホスフィン(191mg, 1.10mmol)及びトルエン(1.6 mL)の混合物に、氷冷下、ジエチルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液、0.48 mL, 1.10mmol)をゆっくり滴下した。室温で12時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=7：3)にて精製し、表題化合物(282mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.89 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 4.08–4.14 (m, 2H), 5.16–5.25 (m, 3H), 7.19 (d,  $J$  = 8.9Hz, 1H), 7.43–7.48 (m, 3H), 7.57–7.61 (m, 2H), 7.74–7.77 (m, 2H).

ESI  $m/z$  = 645, 647 ( $M+\text{Na}$ ).

10

#### 実施例5

4'-クロロ-2'-ベンジルフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシドの製造

15 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース(200mg, 0.549mmol)、4-クロロ-2-ベンジルフェノール(601mg, 2.75mmol)、トリフェニルホスフィン(191mg, 1.10mmol)及びトルエン(1.6 mL)の混合物に、氷冷下、ジエチルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液、0.48 mL, 1.10mmol)をゆっくり滴下した。室温で12時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=7：3)にて精製し、表題化合物(173mg, 56%)を得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.91 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 4.14 (dd,  $J$  = 3.7, 12.0Hz, 1H), 4.30 (dd,  $J$  = 5.3, 12.0Hz, 1H), 5.16 (dd,  $J$  = 8.8, 9.5Hz, 1H), 5.31 (d,  $J$  = 8.6Hz, 1H), 5.39 (dd,  $J$  = 9.5, 10.3Hz, 1H), 5.60 (dd,  $J$  = 8.6, 8.8Hz, 1H), 7.03–7.35 (m, 8H).

ESI  $m/z$  = 587, 589 ( $M+\text{Na}$ ).

mp 111.0–114.0°C

## 実施例 6

2'-(4'-エチルペンジル)-4'-メトキシカルボニルフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

- 5        2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース (1.0g, 2.74mmol)、3-(4-エチルペンジル)-4-ヒドロキシ安息香酸メチル (2.23g, 8.25mmol)、トリフェニルホスフィン (1.44g, 5.48mmol) 及びトルエン (5mL) の混合物に、氷冷下、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (40%トルエン溶液、2.77g) をゆっくり滴下した。室温で17時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=65:35~50:50) にて精製し、無色アモルファス状の表題化合物 (646mg, 38%) を得た。
- 10

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.20 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.88 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.59 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.27-3.35 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 4.13 (dd,  $J = 3.9$  and  $12.0\text{Hz}$ , 1H), 4.30 (dd,  $J = 5.4$  and  $12.0\text{Hz}$ , 1H), 5.17 (dd,  $J = 8.8$  and  $9.3\text{Hz}$ , 1H), 5.40 (dd,  $J = 9.3$  and  $10.3\text{Hz}$ , 1H), 5.40 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 5.61 (dd,  $J = 8.5$  and  $8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.03-7.11 (m, 4H), 7.13 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.83 (d,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.92 (d,  $J = 2.2$  and  $8.7\text{Hz}$ , 1H).

20        ESI  $m/z = 639$  (M+Na)

## 実施例 7

2'-アセチル-3'-ヒドロキシ-5'-メチルフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

25

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース (200mg, 0.55mmol)、2-アセチル-5-メチルレゾルシノール (182mg, 1.10mmol)、トリフェニルホスフィン (288mg, 1.10mmol) 及びトルエン (2mL) の混合物に、氷冷下、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (40%トルエン溶液、

555mg)をゆっくり滴下した。室温で18時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=70:30-50:50)にて精製し、淡黄色粉末状の表題化合物(82mg, 28%)を得た。

- $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.00 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.30-3.38 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.15 (dd,  $J = 3.4$  and  $12.0\text{Hz}$ , 1H), 4.35 (dd,  $J = 5.0$  and  $12.0\text{Hz}$ , 1H), 5.20 (dd,  $J = 9.1$  and  $9.4\text{Hz}$ , 1H), 5.39 (dd,  $J = 9.4$  and  $9.6\text{Hz}$ , 1H), 5.52 (d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 5.63 (dd,  $J = 8.9$  and  $9.1\text{Hz}$ , 1H), 6.42 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 13.14 (s, 1H).
- ESI  $m/z = 535$  (M+Na).  
mp 162.5-164.5°C.

#### 実施例8

- 3'-アセトキシ-2'-(4'-エチルベンジル)フェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシドの製造

- 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース (1.29g, 3.54mmol)、2-(4-エチルベンジル)レゾルシノール (2.42g, 10.6mmol)、トリフェニルホスフィン (1.86g, 7.09mmol)及びトルエン (13mL)の混合物に、氷冷下、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液、3.58g)をゆっくり滴下した。室温で24時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=65:35-50:50)にて精製し、3-ヒドロキシ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシドの粗生成物 (338mg)を得た。この粗生成物 (338mg)及びピリジン (2mL)の混合物に無水酢酸 (0.5mL)を室温に加えた。室温で20時間攪拌した後に、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄後に無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、淡黄色ガム状の



表題化合物 (134mg, 6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.18 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.83 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.57 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.24–3.30 (m, 1H), 3.75–3.90 (m, 2H), 4.10 (dd,  $J = 3.8$  and  $12.0\text{Hz}$ , 1H), 4.29 (dd,  $J = 5.2$  and  $12.0\text{Hz}$ , 1H), 5.14 (dd,  $J = 8.8$  and  $9.3\text{Hz}$ , 1H), 5.32 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 5.36 (dd,  $J = 9.5$  and  $10.0\text{Hz}$ , 1H), 5.58 (dd,  $J = 8.7$  and  $9.1\text{Hz}$ , 1H), 6.82 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.98–7.07 (m, 5H), 7.20–7.30 (m, 1H).

ESI  $m/z$  = 639 (M+Na)

10

#### 実施例 9

2' – (4' – メトキシベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6 – テトラ – O – アセチル – 5 – チオ –  $\beta$  – D – グルコピラノシドの製造

15 2, 3, 4, 6 – テトラ – O – アセチル – 5 – チオ – D – グルコピラノース (2.00g, 5.48mmol)、2 – (4 – メトキシベンジル) フェノール (5.88g, 27.4mmol)、トリフェニルホスフィン (2.88g, 10.9mmol) 及び THF (20mL) の混合物に、氷冷下ジエチルアゾジカルボキシレート (40% トルエン溶液、4.79g, 10.9mmol) をゆっくり滴下した。室温で 20 時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 65 : 35) にて精製した。得られた粗生成物をメタノールで再結晶し、無色粉末状の表題化合物 (457 mg, 15%) を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.93 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 3.23–3.28 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 4.09–4.14 (m, 1H), 4.28–4.33 (m, 1H), 5.16 (dd,  $J = 9.1$ ,  $9.3\text{Hz}$ , 1H), 5.33 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 5.39 (dd,  $J = 9.6$ ,  $10.2\text{Hz}$ , 1H), 5.62 (dd,  $J = 8.7$ ,  $9.0\text{Hz}$ , 1H), 6.79–6.82 (m, 2H), 6.95–7.21 (m, 6H).

ESI  $m/z$  = 583 (M+Na).

mp 87.0–89.0°C.

## 実施例 10

2'-(4'-トリフルオロメチルベンジル)フェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

5

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース (2.00g, 5.48mmol)、2-(4-トリフルオロメチルベンジル)フェノール(6.91g, 27.4mmol)、トリフェニルホスフィン(2.88g, 10.9mmol)及び THF(20mL)の混合物に、氷冷下ジエチルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液、4.79g, 10.9mmol)をゆっくり滴下した。室温で20時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=65：35)にて精製した。得られた粗生成物をメタノールで再結晶し、無色粉末状の表題化合物(630 mg, 19%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.90 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 3.23-3.30 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 4.07-4.13 (m, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 5.16 (dd,  $J = 9.0, 9.5\text{Hz}$ , 1H), 5.34-5.41 (m, 2H), 5.57 (dd,  $J = 8.5, 9.1\text{Hz}$ , 1H), 7.01-7.29 (m, 6H), 7.50-7.53 (m, 2H).

ESI  $m/z = 621$  ( $M+\text{Na}$ ).

mp 144.0-145.0°C.

20

## 実施例 11

2'-(4'-フルオロベンジル)フェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース (2.00g, 5.48mmol)、2-(4-フルオロベンジル)フェノール(5.54g, 27.4mmol)、トリフェニルホスフィン(2.88g, 10.9mmol)及びトルエン(20mL)の混合物に、氷冷下ジエチルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液、4.79g, 10.9mmol)をゆっくり滴下した。室温で20時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣を

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝90：10）にて精製した。得られた粗生成物をメタノールで再結晶し、無色粉末状の表題化合物(751 mg, 25%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.93 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 3.23–3.30 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 4.09–4.14 (m, 1H), 4.27–4.33 (m, 1H), 5.16 (dd,  $J=9.0, 9.4\text{Hz}$ , 1H), 5.33–5.41 (m, 2H), 5.59 (dd,  $J=8.7, 9.0\text{Hz}$ , 1H), 6.91–7.26 (m, 8H).

ESI  $m/z$  = 571 ( $M+\text{Na}$ ).

mp 99.0–103.0°C.

10

#### 実施例 1 2

2' – (4' – エチルベンジル) フェニル 2, 4, 6 – トリー – O – ピバロイル – 5 – チオ –  $\beta$  – D – グルコピラノシドの製造

15 2, 4, 6 – トリー – O – ピバロイル – 5 – チオ – D – グルコピラノース(200mg, 0.446mmol)、2 – (4 – エチルベンジル)フェノール(473mg, 2.23mmol)、トリフェニルホスフィン(155mg, 0.892mmol)及び THF(1.6 mL)の混合物に、室温で、ジエチルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液、0.39mL)をゆっくり滴下した。室温で10時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲル  
20 カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1）にて精製し、表題化合物(91mg, 32%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.16 (s, 9H), 1.19 (s, 9H), 1.23 (s, 9H), 2.60 (q,  $J=7.7\text{Hz}$ , 2H), 3.25 (m, 1H), 3.62 (dd,  $J=8.6, 9.2\text{Hz}$ , 1H), 3.83 (d,  $J=15\text{Hz}$ , 1H), 3.93 (d,  $J=15\text{Hz}$ , 1H), 4.22 (m 2H), 5.27 (dd,  $J=9.2, 10.6\text{Hz}$ ,  
25 1H), 5.37 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 5.49 (t,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 6.92–7.20 (m, 8H).

ESI  $m/z$  = 665 ( $M+\text{Na}$ ).

#### 実施例 1 3

2' – (4' – エチルベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6 – テトラ – O – ベンゾイ

## ル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

- 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-5-チオ-D-グルコピラノース (200mg, 0.33mmol)、2-(4-エチルベンジル)フェノール (347mg, 1.63mmol)、  
5 トリフェニルホスフィン (171mg, 0.65mmol) 及びトルエン (2mL) の混合物に、室温でジエチルアゾジカルボキシレート (40%トルエン溶液、284mg) をゆっくり滴下した。室温で16.5時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) にて精製し、無色アモルファス状の表題化合物 (41mg, 15%) を得た。
- 10 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.16 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.53 (q, J = 7.6Hz, 2H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.76 (d, J = 15.5Hz, 1H), 3.87 (d, J = 15.5Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 5.1 and 12.0Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 4.5 and 12.0Hz, 1H), 5.65 (d, J = 8.4Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 9.1 and 9.5Hz, 1H), 6.03 (dd, J = 9.5 and 10.0Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 8.4 and 9.1Hz, 1H), 6.85-7.60 (m, 20H), 7.70-8.05 (m,  
15 8H).  
ESI m/z = 829 (M+Na).

## 実施例 14

- 2'-(4'-メチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-  
20 5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

実施例 1 と同様の操作を行うことにより無色粉末の標題化合物を得た。

収率 14%

ESI m/z = 567 (M+Na)

- 25 mp 109.0-113.0°C

## 実施例 15

2'-(4'-エトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-  
5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル-5-チオ-*D*-グルコピラノース (2.0g, 5.48 mmol)、2-(4-エトキシベンジル)フェノール (6.25g, 27.4 mmol)、トリフェニルホスフィン (2.88g, 10.9 mmol) 及びテトラヒドロフラン (20 mL) の混合物  
5 に、氷冷下、ジエチルアゾジカルボキシレート (40% トルエン溶液、4.79g) をゆっくり滴下した。室温で17時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=65：35) にて精製した。得られた粉末をメタノールから再結晶して無色粉末の標題化合物を (598mg, 19%) を得た。

10 ESI  $m/z$  = 597 ( $M+Na$ )  
mp 93.0–94.5°C

#### 実施例 16

2'-(4'-エチルベンジル)-4'-メチルフェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル-5-チオ- $\beta$ -*D*-グルコピラノシドの製造  
15

実施例 1 と同様の操作を行うことにより無色粉末の標題化合物を得た。

収率 18%

ESI  $m/z$  = 595 ( $M+Na$ )  
20 mp 77.0–79.5°C

#### 実施例 17

2'-(4'-エチルベンジル)-4'-フルオロフェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル-5-チオ- $\beta$ -*D*-グルコピラノシドの製造  
25

実施例 1 と同様の操作を行うことにより黄色アモルファスの標題化合物を収率 23% にて得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.22 (t,  $J$  = 7.6Hz, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.61 (q,  $J$  = 7.6Hz, 2H), 3.21–3.28 (m, 1H),

3.86 (s, 2H), 4.10–4.15 (m, 1H), 4.31–4.34 (m, 1H), 5.15 (dd,  $J = 9.0$  and  $9.5\text{Hz}$ , 1H), 5.25 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 5.39 (dd,  $J = 9.6$  and  $10.3\text{Hz}$ , 1H), 5.61 (dd,  $J = 8.7$  and  $9.0\text{Hz}$ , 1H), 6.71–7.13 (m, 7H)

ESI  $m/z = 599$  (M+Na)

5

#### 実施例 18

4'-プロモ-2'-(4'-エチルペンジル)フェニル 2,3,4,6-テトラ-  
O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

- 10 実施例 1 と同様の操作を行うことにより黄色アモルファスの標題化合物を収率 36%にて得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.21 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.91 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.61 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.25–3.30 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 4.10–4.15 (m, 1H), 4.27–4.33 (m, 1H), 5.15 (dd,  $J = 8.5$  and  $8.7\text{Hz}$ , 1H), 5.38 (t,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 5.60 (dd,  $J = 8.7$  and  $8.9\text{Hz}$ , 1H), 6.98–7.32 (m, 7H).

15

ESI  $m/z = 659$  (M+Na).

#### 実施例 19

- 20 2'-ベンジルフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

実施例 1 と同様の操作を行うことにより無色粉末の標題化合物を収率 18%にて得た。

25 ESI  $m/z = 553$  (M+Na).

mp 124.5–125.5°C.

#### 実施例 20

2'-(4'-ベンゾイルオキシベンジル)フェニル 2,3,4,6-テトラ-O-

## アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

実施例 1 と同様の操作を行うことにより無色アモルファスの標題化合物を収率 16% にて得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.94 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 4.10-4.16 (m, 1H), 4.29-4.34 (m, 1H), 5.18 (dd,  $J = 8.7$  and  $9.0\text{Hz}$ , 1H), 5.34-5.40 (m, 2H), 5.62 (dd,  $J = 8.5$  and  $9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.00-7.27 (m, 8H), 7.47-7.63 (m, 3H), 8.17-8.20 (m, 2H).  
ESI  $m/z = 673$  (M+Na).

10

## 実施例 2 1

2'-[4'-(2'-ベンゾイルオキシエチル)ベンジル]フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

- 15 実施例 1 と同様の操作を行うことにより黄色油状の標題化合物を得た。

- $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.90 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 3.04 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.28-3.30 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 4.10-4.17 (m, 1H), 4.28-4.47 (m, 1H), 4.50 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 5.13-5.19 (m, 1H), 5.32-5.39 (m, 2H), 5.62 (dd,  $J = 8.7$  and  $8.9\text{Hz}$ , 1H), 6.97-7.27 (m, 20 8H), 7.40-7.55 (m, 3H), 7.99-8.03 (m, 2H).  
ESI  $m/z = 701$  (M+Na).

## 実施例 2 2

- 2'-(4'-エチルベンジル)-5'-(メトキシメチルオキシ)フェニル 2, 3, 25 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

実施例 1 と同様の操作を行うことにより無色ガム状の標題化合物を収率 23 % にて得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.20 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.90 (s, 3H), 2.00 (s,

- 3H), 2.04 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.59 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.21–3.31 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 4.13 (dd,  $J = 3.7$  and  $11.8\text{Hz}$ , 1H), 4.31 (dd,  $J = 5.1$  and  $11.8\text{Hz}$ , 1H), 5.12–5.20 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.28 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 5.38 (dd,  $J = 9.5$  and  $10.3\text{Hz}$ , 1H), 5.60 (dd,  $J = 8.7$  and  $9.0\text{Hz}$ , 1H),
- 5 6.68 (dd,  $J = 2.3$  and  $8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.83 (d,  $J = 2.3\text{Hz}$ , 1H), 6.96 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.02–7.11 (m, 4H).
- ESI  $m/z = 641$  (M+Na).

### 実施例 2 3

- 10 2' – (4' – エチルベンジル) – 4' – クロロフェニル 2, 3, 4, 6 – テトラ –  
 O – アセチル – 5 – チオ –  $\beta$  – D – グルコピラノシドの製造

実施例 1 と同様の操作を行うことにより淡黄色ガム状の標題化合物を収率 28 % にて得た。

- 15  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.21 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.92 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.61 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.23–3.30 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 4.13 (dd,  $J = 3.7$  and  $8.1\text{Hz}$ , 1H), 4.25–4.36 (m, 1H), 5.14 (dd,  $J = 9.0$  and  $9.5\text{Hz}$ , 1H), 5.28 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 5.37 (dd,  $J = 9.5$  and  $10.2\text{Hz}$ , 1H), 5.60 (dd,  $J = 8.7$  and  $9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.00–7.20 (m, 7H).
- 20 ESI  $m/z = 615$  (M+Na)

### 実施例 2 4

- 5' – アセチルオキシメチル – 2' – (4' – エチルベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6 – テトラ – O – アセチル – 5 – チオ –  $\beta$  – D – グルコピラノシドの製造
- 25 2, 3, 4, 6 – テトラ – O – アセチル – 5 – チオ – D – グルコピラノース (1.0g, 2.7mmol)、5 – アセチルオキシメチル – 2 – (4 – エチルベンジル) フェノール (1.5g, 5.3mmol)、トリフェニルホスフィン (941mg, 5.4mmol) 及びトルエン (5mL) の混合物に、室温で、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (40%トルエン溶



液、3.2mL)を氷冷下滴下した。室温で22時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:4)にて精製し、無色アモルファス状の表題化合物(670mg, 39%)を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.20 (t, J=7.7Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.60 (q, J=7.7Hz, 2H), 3.29 (ddd, J=4.0, 5.2, 10.1Hz, 1H), 3.86-3.92 (m, 2H), 4.13 (dd, J=4.0, 12.0Hz, 1H), 4.31 (dd, J=5.2, 12.0Hz, 1H), 5.05-5.07 (m, 2H), 5.17 (dd, J=8.8, 9.4Hz, 1H), 5.33 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.40 (dd, J=9.4, 10.1Hz, 1H), 5.61 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.95-7.15 (m, 7H).
- ESI m/z = 653 (M+Na).

## 実施例25

2'-ニトロフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

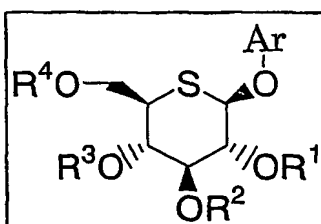
- 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース(500mg, 1.37mmol)、2-ニトロフェノール(382mg, 2.74mmol)、トリフェニルホスフィン(477mg, 2.74mmol)及びトルエン(2.5mL)の混合物に、氷冷下、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液、1.62mL)をゆっくり滴下した。室温で5.5時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=70:30)にて精製し、淡黄色粉末状の表題化合物(445mg, 67%)を得た。

ESI m/z =508 (M+Na).

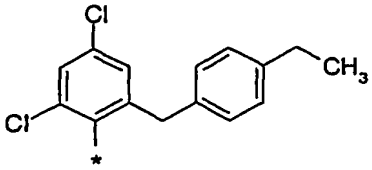
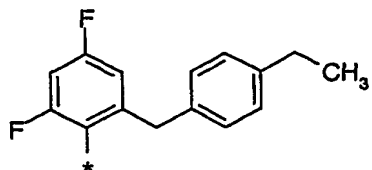
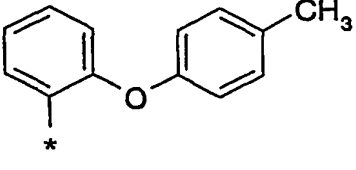
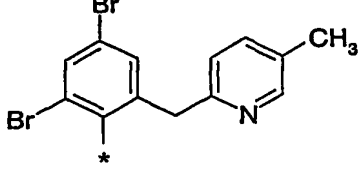
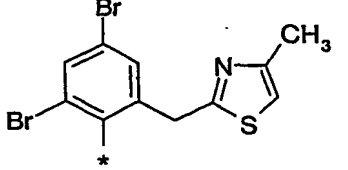
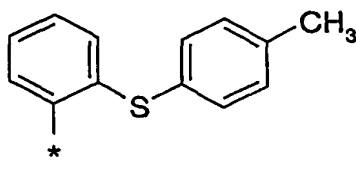
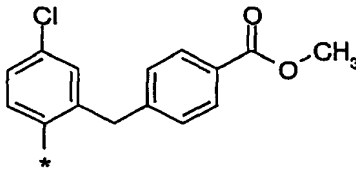
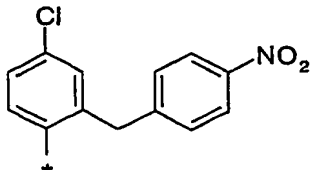
mp 170.0-171.5°C.

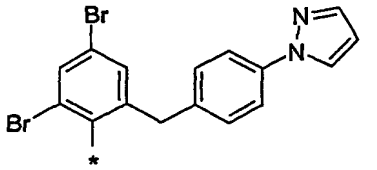
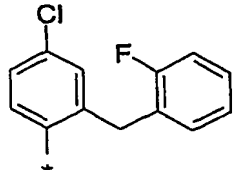
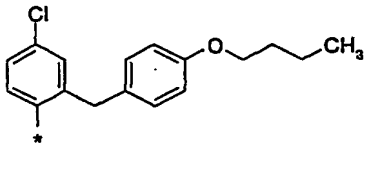
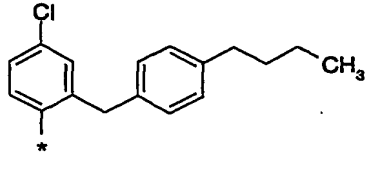
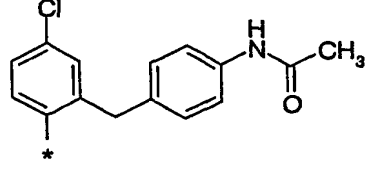
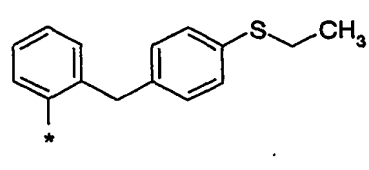
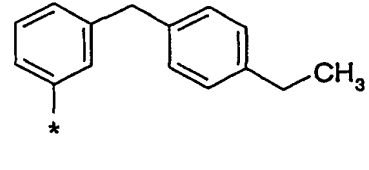
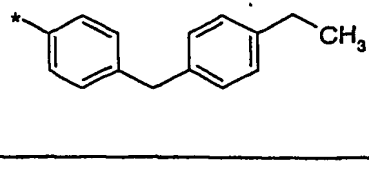
25

上記実施例と同様な操作を行うことにより、下記表に示す化合物を合成することが出来た。



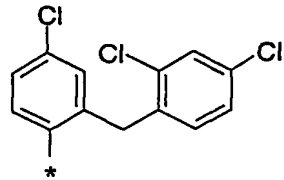
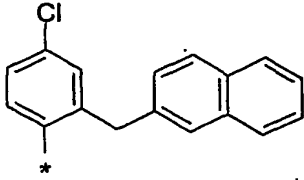
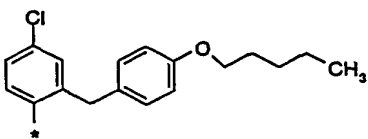
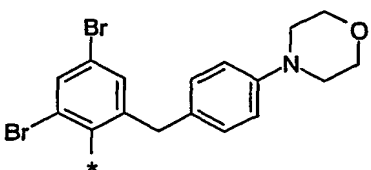
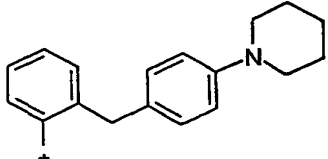
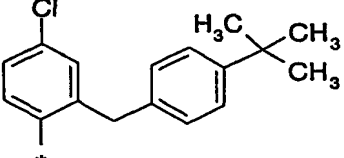
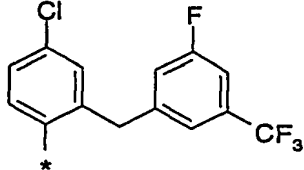
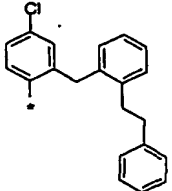
実施例	Ar *	$R^1=R^2=R^3=R^4=$	光延反応 収率(%)	ESI Mas (M+Na) and mp (°C)
26		Ac	40	674
27		Ac	42	688 690 712 714
28		Ac	24	569
29		Ac	47	539
30		Ac	38	616
31		Ac	24	595

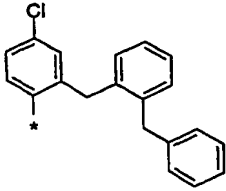
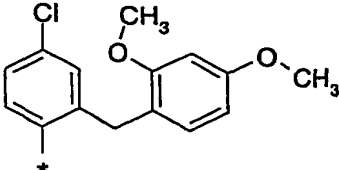
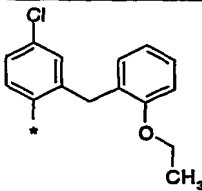
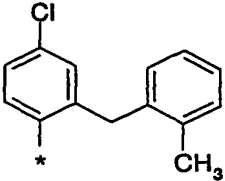
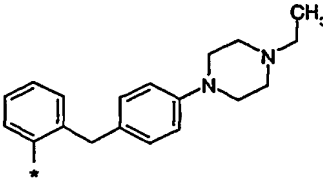
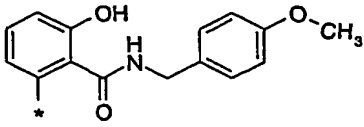
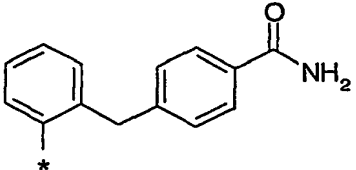
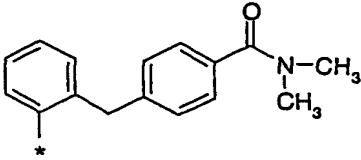
32		Ac	60	649 652
33		Ac	58	617
34		Ac	37	569
35		Ac	69	724 732 734
36		Ac	53	730 732 734
37		H	12 <sup>#</sup>	417 mp 140.0- 142.0
38		H	20 <sup>#</sup>	443 mp 74.0-76.0
39		Ac	47	632 634

40		Ac	42	775 777 779
41		H	30 <sup>#</sup>	437 439 mp 170.0- 173.0
42		H	3.9 <sup>#</sup>	491 493 mp 166.0- 169.0
43		H	29 <sup>#</sup>	475 477 mp 165.0- 168.0
44		H	20 <sup>#</sup>	476 478 mp 235.0- 236.5
45		H	2.6 <sup>#</sup>	455 mp 174.0- 176.5
46		H	30 <sup>#</sup>	413 mp 132.0- 134.0
47		H	37 <sup>#</sup>	413 mp 137.0- 138.0

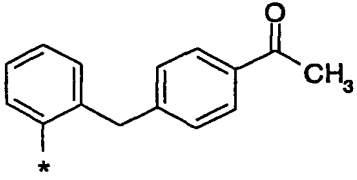
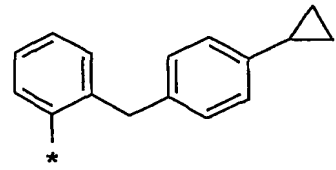
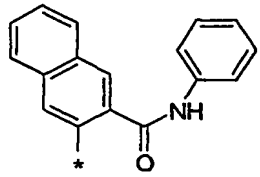
48		H	33 <sup>#</sup>	613 615 617 619 mp 112.0- 118.0
49		Ac	44	663 665
50		Ac	38	649 651
51		Ac	25	737 739 741
52		Ac	26	737 739 741
53		Ac	10	639 641
54		H	31 <sup>#</sup>	455 457 mp 175.5- 177.0
55		Ac	39	605 607

56		H	5 <sup>#</sup>	511 513 mp 124.5- 127.0
57		H	5 <sup>#</sup>	461 463 mp 146.0- 148.5
58		H	22 <sup>#</sup>	431 mp 156.0- 157.0
59		Ac	28	799 801 803
60		H	41 <sup>#</sup>	491 493 mp 204.0- 211.0
61		H	10 <sup>#</sup>	495 497 mp 187.0- 195.0
62		H	5.2 <sup>#</sup>	469 471 mp 170.0- 175.0
63		H	28 <sup>#</sup>	503 505 mp 146.0- 148.0

64		H	38 <sup>#</sup>	487 489 481 mp 172.0–174.0
65		H	3.8 <sup>#</sup>	469 471 mp 192.0–194.0
66		H	5.0 <sup>#</sup>	505 507 mp 143.0–144.5
67		Ac	15	794 769 798
68		H	6.0 <sup>#</sup>	468 mp 156.5–160.0
69		H	27 <sup>#</sup>	475 477 mp 79.0–82.5
70		H	31 <sup>#</sup>	505 507 mp 126.0–129.0
71		H	18 <sup>#</sup>	523 525 mp 128.0–130.0

72		H	22 <sup>#</sup>	509 511 150.5-151.5
73		H	7.5 <sup>#</sup>	479 481 mp 195.5-197.0
74		H	15 <sup>#</sup>	463 465 mp 196.5-198.5
75		H	25 <sup>#</sup>	433 435 mp 147.0-149.0
76		H	1 <sup>#</sup>	497
77		Ac	18	642
78		H	6 <sup>#</sup>	428 mp 215.5-216.0
79		H	8 <sup>#</sup>	456 mp 193.5-194.0



80		Ac	18	595
81		H	11 <sup>#</sup>	425 mp 148.0– 148.5
82		H	19 <sup>#</sup>	464 mp 200.0– 202.0

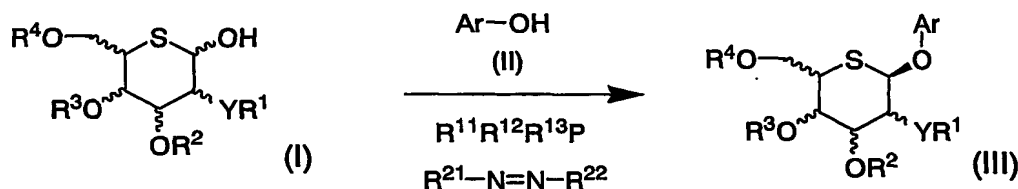
# アセチル基の脱保護後の収率を示す

産業上の利用可能性

本発明によりアリール 1,2-トランス-5-チオグリコシド結合( $\beta$ -5-チオグリコシド)を選択的に化学合成する方法の提供が可能となった。本発明の方法により、SGLT2阻害剤として有用なアリール 5-チオ- $\beta$ -D-アルドヘキソピラノシド誘導体あるいはその合成中間体を製造する方法を提供することができる。

## 請求の範囲

1. 下記スキームにより、式 (I) の 5-チオ-D-アルドヘキソピラノース誘導体と式 (II) の  $\text{Ar}-\text{OH}$  とを、 $\text{PR}^{11}\text{R}^{12}\text{R}^{13}$  で示されるホスフィン類及び  $\text{R}^{21}-\text{N}=\text{N}-\text{R}^{22}$  で示されるアゾ試薬の存在下で反応させることによって式 (III) のアリール 5-チオ- $\beta$ -D-アルドヘキソピラノシド誘導体を製造する方法：



10

上記式 (I) 及び (III) 中、

波線は、D体、L体及び混合物のいずれの立体異性体を含むことを意味し、

Yは $-\text{O}-$ 又は $-\text{NH}-$ であり、

$\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 及び $\text{R}^4$ は同一又は異なって、

- 15 水素原子、 $\text{C}_{2-10}$ アシル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{7-10}$ アラルキル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ $\text{C}_{7-10}$ アラルキル基、アリル基、トリ ( $\text{C}_{1-6}$ アルキル) シリル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ $\text{C}_{1-6}$ アルキル基若しくは $\text{C}_{2-6}$ アルコキシカルボニル基であるか、

- 又はYが $-\text{O}-$ である場合、 $\text{R}^1$ と $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^2$ と $\text{R}^3$ もしくは $\text{R}^3$ と $\text{R}^4$ が相まって、  
20  $-\text{C}(\text{R}^A)(\text{R}^B)-$  ( $\text{R}^A$ 及び $\text{R}^B$ は同一又は異なって、水素原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基又はフェニル基である) を形成することができる、

上記式 (II) 中、

Arは任意の置換基で置換されてもよいアリール基である、

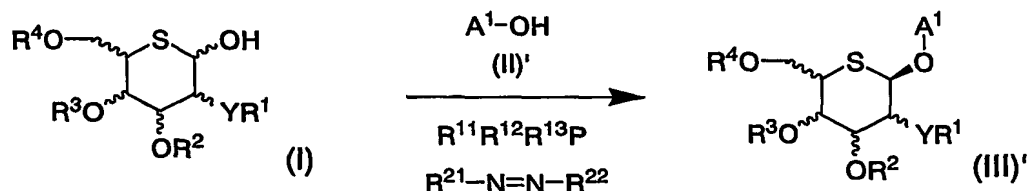
$\text{PR}^{11}\text{R}^{12}\text{R}^{13}$ 中、

- 25  $\text{R}^{11}\sim\text{R}^{13}$ は同一又は異なって、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基で置換されてもよいフェニル基、ピリジル基又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を示す、

$R^{21}-N=N-R^{22}$ 中、

$R^{21}$ 、 $R^{22}$ は同一又は異なって、 $C_{2-5}$ アルコキシカルボニル基、 $N,N$ -ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル基又はピペリジノカルボニル基を示す。

5 2.



式 (I I) が上記式 (I I)' で表され、式 (I I I) が上記式 (I I I)' ( $Y$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ の定義は請求項1の通りである) で表される請求項1に記載の方法であって、

上記式 (I I)' 及び (I I I)' 中、

$A^1$ は同一又は異なった1～4個の置換基で置換されてもよいアリール基であり、その置換基は、ハロゲン原子；水酸基； $-^+NH_3$ ； $-^+N(CH_3)_3$ ；ハロゲン原子及び水酸基からなる群から選択される1～4個の置換基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基；

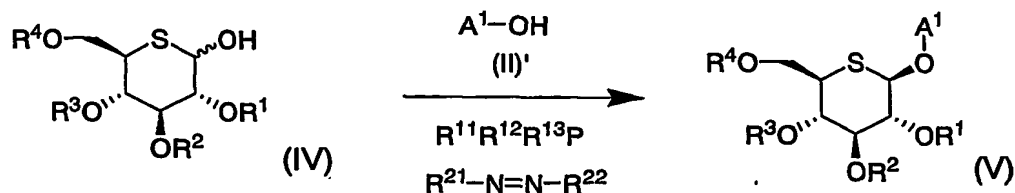
15  $-(CH_2)_m-Q$

{式中、 $m$ は、0～4の整数であり、 $Q$ は、ホルミル基；アミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシ基；スルホン酸基；1～4個のハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基； $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルコキシ基； $C_{2-10}$ アシルオキシ基； $C_{2-10}$ アシル基； $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基； $C_{1-6}$ アルキルチオ基； $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基； $-NHC(=O)H$ ； $C_{2-10}$ アシルアミノ基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基； $C_{1-6}$ アルキルアミノ基； $N,N$ -ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基；カルバモイル基； $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノカルボニル基；若しくは $N,N$ -ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノカルボニル基である}；

1～4個の置換基で置換されてもよい、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基； $C_{3-7}$ シクロア

- ルキルオキシ基；アリール基； $C_{7-10}$ アラルキル基；アリールオキシ基； $C_{7-10}$ アラルキルオキシ基； $C_{7-10}$ アラルキルアミノ基；ヘテロアリール基若しくは4～6員ヘテロシクロアルキル基（ここで、置換基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基及び $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群から選択される）；及び
- 5  $-X-A^2$ からなる群から選択される
- [式中、Xは $-(CH_2)_n-$ 、 $-CO(CH_2)_n-$ 、 $-C(OH)(CH_2)_n-$ 、 $-O-(CH_2)_n-$ 、 $-CONH(CH_2)_n-$ 、 $-NHCO(CH_2)_n-$ （nは0～3の整数である）、 $-COCH=CH-$ 、 $-S-$ 又は $-NH-$ を示し、 $A^2$ は、同一又は異なった1～4個の置換基により置換されてもよい、アリール基、ヘテロアリール基若しくは4～6員ヘテロシクロアルキル基であり、
- 10 その置換基は、ハロゲン原子；水酸基；ハロゲン原子及び水酸基からなる群から選択される1～4個の置換基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基；  
 $-(CH_2)_{m'}-Q'$
- {式中、 $m'$ は、0～4の整数であり、 $Q'$ は、ホルミル基；アミノ基；ニトロ基；
- 15 シアノ基；カルボキシ基；スルホン酸基；1～4個のハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基； $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルコキシ基； $C_{2-10}$ アシルオキシ基； $C_{2-10}$ アシル基； $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基； $C_{1-6}$ アルキルチオ基； $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基； $-NHC(=O)H$ ； $C_{2-10}$ アシルアミノ基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基； $C_{1-6}$ アルキルアミノ基；N,N-ジ（ $C_{1-6}$ アルキル）アミノ基；カルバモイル基； $N-(C_{1-6}アルキル)アミノカルボニル基$ ；若しくはN,N-ジ（ $C_{1-6}$ アルキル）アミノカルボニル基である}；及び
- 20 1～4個の置換基で置換されてもよい、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基； $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ基；アリール基； $C_{7-10}$ アラルキル基；アリールオキシ基； $C_{7-10}$ アラルキルオキシ基； $C_{7-10}$ アラルキルアミノ基；ヘテロアリール基若しくは4～6員ヘテロシクロアルキル基（ここで、置換基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基及び $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群から選択される）である]。
- 25

3.



式 (I) が上記式 (IV) ( $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  及び  $\text{R}^4$  の定義は請求項 1 の通りである) で表され、式 (III)' が上記式 (V) ( $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  及び  $\text{R}^4$  の定義は請求項 1 の通りであり、 $\text{A}^1$  の定義は請求項 2 の通りである) で表される請求項 2 に記載の方法。

4.  $\text{A}^1$  は、 $-\text{X}-\text{A}^2$  ( $\text{X}$  及び  $\text{A}^2$  の定義は請求項 2 で定義した通りである) により置換されたフェニル基であって、該フェニル基はさらに同一又は異なった 1-3 個の置換基により置換されてもよく、

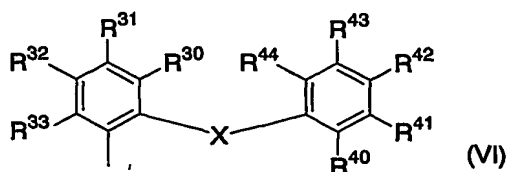
その置換基は、ハロゲン原子；水酸基；ハロゲン原子及び水酸基からなる群から選択される 1-4 個の置換基で置換されてもよい  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基；

$-(\text{CH}_2)_m-\text{Q}$

( $m$  及び  $\text{Q}$  の定義は請求項 2 で定義した通りである)；及び

1-4 個の置換基で置換されてもよい、 $\text{C}_{3-7}$  シクロアルキル基； $\text{C}_{3-7}$  シクロアルキルオキシ基；アリール基； $\text{C}_{7-10}$  アラルキル基；アリールオキシ基； $\text{C}_{7-10}$  アラルキルオキシ基；ヘテロアリール基若しくは 4-6 員ヘテロシクロアルキル基（ここで、置換基は、ハロゲン原子、水酸基、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル基及び  $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される）である請求項 3 に記載の方法。

5.  $\text{A}^1$  が式



[式中、Xは $-(CH_2)_n-$ 、 $-CO(CH_2)_n-$ 、 $-C(OH)(CH_2)_n-$ 、 $-O-(CH_2)_n-$ 、 $-CONH(CH_2)_n-$ 、 $-NHCO(CH_2)_n-$  ( $n$ は0-3の整数である)、 $-COCH=CH-$ 、 $-S-$ 又は $-NH-$ を示し、

5

$R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 及び $R^{33}$ は同一又は異なって、

水素原子；ハロゲン原子；水酸基； $-^+NH_3$ ； $-^+N(CH_3)_3$ ；ハロゲン原子及び水酸基からなる群から選択される1~4個の置換基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基；

10  $-(CH_2)_m-Q$ 

{式中、 $m$ は、0~4の整数であり、 $Q$ は、ホルミル基；アミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシ基；スルホン酸基；1~4個のハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基； $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルコキシ基； $C_{2-10}$ アシルオキシ基； $C_{2-10}$ アシル基； $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基； $C_{1-6}$ アルキルチオ基； $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基； $-NHC(=O)H$ ； $C_{2-10}$ アシルアミノ基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基； $C_{1-6}$ アルキルアミノ基； $N,N$ -ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基；カルバモイル基； $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノカルボニル基；若しくは $N,N$ -ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノカルボニル基である}；又は

20 1~4個の置換基で置換されてもよい、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基； $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ基；アリール基； $C_{7-10}$ アラルキル基；アリールオキシ基； $C_{7-10}$ アラルキルオキシ基； $C_{7-10}$ アラルキルアミノ基；ヘテロアリール基若しくは4~6員ヘテロシクロアルキル基（ここで、置換基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基及び $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群から選択される）であり、

25

$R^{40}$ 、 $R^{41}$ 、 $R^{42}$ 、 $R^{43}$ 及び $R^{44}$ は同一又は異なって、

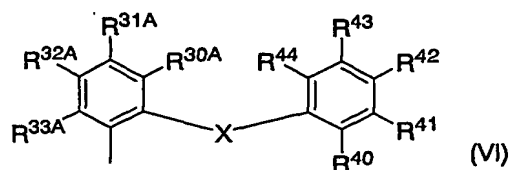
水素原子；ハロゲン原子；水酸基；ハロゲン原子及び水酸基からなる群から選択される1～4個の置換基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基；

— $(CH_2)_{m'}$ — $Q'$

- 5 {式中、 $m'$  は、0～4の整数であり、 $Q'$  は、ホルミル基；アミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシ基；スルホン酸基；1～4個のハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基； $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルコキシ基； $C_{2-10}$ アシルオキシ基； $C_{2-10}$ アシル基； $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基； $C_{1-6}$ アルキルチオ基； $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基；— $NHC(=O)H$ ； $C_{2-10}$ アシルアミノ基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基； $C_{1-6}$ アルキルアミノ基； $N,N$ -ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基；カルバモイル基； $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノカルボニル基；若しくは $N,N$ -ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノカルボニル基である}；又は
- 10 1～4個の置換基で置換されてもよい、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基； $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ基；アリール基； $C_{7-10}$ アラルキル基；アリールオキシ基； $C_{7-10}$ アラルキルオキシ基； $C_{7-10}$ アラルキルアミノ基；ヘテロアリール基若しくは4～6員ヘテロシクロアルキル基（ここで、置換基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基及び $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群から選択される）である]
- 15 で表される請求項3記載の方法。

20

6.  $A^1$ が式



[式中、Xの定義は請求項5の通りであり、

- 25  $R^{30A}$ 、 $R^{31A}$ 、 $R^{32A}$ 及び $R^{33A}$ は同一又は異なって、
- 水素原子；ハロゲン原子；水酸基；ハロゲン原子及び水酸基からなる群から選択



される1～4個の置換基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基；

— $(CH_2)_m^A-Q^A$

{式中、 $m^A$ は、0～4の整数であり、 $Q^A$ は、ホルミル基；カルボキシ基；1～4個のハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基； $C_{1-6}$ アルコキシ  
5  $C_{1-6}$ アルコキシ基； $C_{2-10}$ アシルオキシ基； $C_{2-10}$ アシル基； $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基；若しくは $C_{2-10}$ アシルアミノ基である}；又は

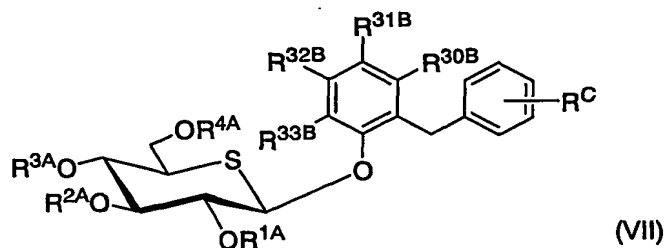
1～4個の置換基で置換されてもよい、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基； $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ基；アリール基； $C_{7-10}$ アラルキル基；アリールオキシ基； $C_{7-10}$   
10  $C_{7-10}$ アラルキルオキシ基；若しくは $C_{7-10}$ アラルキルアミノ基（ここで、置換基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基及び $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群から選択される）であり、

$R^{40}$ 、 $R^{41}$ 、 $R^{42}$ 、 $R^{43}$ 及び $R^{44}$ の定義は請求項5の通りである]

で表される請求項5記載の方法。

15

7. 式(V)化合物が下式：

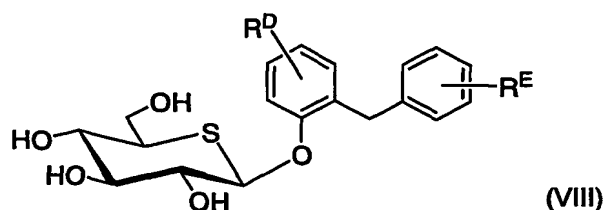


(式中、 $R^{30B}$ 、 $R^{31B}$ 、 $R^{32B}$ 及び $R^{33B}$ は同一でも又は異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ  
20  $C_{1-6}$ アルコキシ基、カルボキシ基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、水酸基又はヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキル基であり、 $R^C$ は水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキル基、ハロゲン原子で置換された $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{1-6}$ アルキルチオ基であり、 $R^{4A}$ は水素原子、 $C_{2-6}$   
25  $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基又は $C_{2-6}$ アルカノイル基であり、 $R^{1A} \sim R^{3A}$ は同一

でも又は異なってもよく、水素原子、 $C_{2-8}$ アルカノイル基又はベンゾイル基である)

で表される化合物である請求項3記載の方法。

5 8. 式(V)化合物が下式:



(式中、 $R^D$ は水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基又はヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキル基であり、 $R^E$ は水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキル基である) で表される化合物である請求項3記載の方法。

9. Arが1~4個の電子求引基で置換されたアリール基である、請求項1に記載の方法。

15 10.  $A^1$ が1~4個の電子求引基で置換されたアリール基である、請求項2~4のいずれか1項に記載の方法。

11.  $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 及び $R^{33}$ の少なくとも1個が電子求引基である、請求項5に記載の方法。

20

12.  $R^{30A}$ 、 $R^{31A}$ 、 $R^{32A}$ 及び $R^{33A}$ の少なくとも1個が電子求引基である、請求項6に記載の方法。

13.  $R^{30B}$ 、 $R^{31B}$ 、 $R^{32B}$ 及び $R^{33B}$ の少なくとも1個が電子求引基である、請求項7に記載の方法。

25

14. 電子求引基が、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、スルホン酸基、 $-^+\text{NH}_3$ 、 $-^+\text{N}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{COPh}$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 及びハロゲン原子から選択される、
- 5 請求項9～13のいずれか1項に記載の方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10159

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07H15/20, 15/203//A61K31/7034, A61P3/10, 13/12, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07H15/00-15/203, A61K31/00-31/80, A61P1/00-43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BOZO, E., et al., Synthesis of 4-cyanophenyl and 4-nitro-phenyl 1,5-dithio-L- and -D-arabino pyranosides possessing antithrombotic activity., Carbohydrate Research, 1998, 311, pages 191 to 202	1-14
A	RANDELL, K.D., et al., Synthesis and glycosides inhibitory activity of 5-thiogluco-pyranosylamines., Molecular modeling of complexes with glucoamilase., Carbohydrate Research, 1999, 321, pages 143 to 156	1-14
A	YUASA, H. et al., Relative Nucleophilicity of the Two Sulfur Atoms in 1,5-Dithiogluco-pyranoside., Angew.Chem.Int.Ed.Engl., 1997, 36(8), pages 868 to 870	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 30 September, 2003 (30.09.03)	Date of mailing of the international search report 14 October, 2003 (14.10.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10159

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/16147 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 March, 2001 (08.03.01), & AU 200067275 A & EP 1213296 A1 & NO 200200968 A & BR 200013667 A & CZ 200200665 A3 & KR 2002033781 A & SK 200200287 A3 & CN 1377363 A & HU 200203190 A2 & NZ 517439 A & ZA 200201991 A	1-14
A	WO 01/68660 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 September, 2001 (20.09.01), & AU 200141146 A & NO 200204424 A & BR 200109323 A & EP 1270584 A1 & KR 2002086649 A & CZ 200203023 A3 & HU 200300057 A2 & SK 200201297 A3 & CN 1418219 A	1-14
A	WO 01/74834 A1 (BRISTOL-MEYERS SQUIBB CO.), 11 October, 2001 (11.10.01), & AU 200149598 A & US 2002/0111315 A1 & NO 200204642 A & CZ 200203233 A3 & EP 1268502 A1 & KR 2003007488 A	1-14
A	WO 01/74835 A1 (BRISTOL-MAYERS SQUIBB CO.), 11 October, 2001 (11.10.01), & AU 20149599 A & US 2002/0052326 A1 & EP 1268503 A1 & US 6555519 B2	1-14
A	WO 02/36602 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 10 May, 2002 (10.05.02), & EP 1338603 A1 & AU 200210990 A	1-14
A	WO 02/053573 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 July, 2002 (11.07.02), (Family: none)	1-14
A	JP 10-237089 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 08 September, 1998 (08.09.98), & EP 850948 A1 & NO 9706072 A & AU 9748416 A & ZA 9711560 A & CA 2225439 A & HU 9702534 A2 & BR 9706471 A & SG 56027 A1 & KR 98064710 A & US 6048842 A & IL 122666 A & MX 9800067 A1 & CN 1190097 A & TW 406086 A	1-14

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07H15/20, 15/203 // A61K31/7034, A61P3/10, 13/12, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07H15/00-15/203, A61K31/00-31/80, A61P1/00-43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	BOZO, E., <i>et al.</i> Synthesis of 4-cyanophenyl and 4-nitrophenyl 1,5-dithio-L- and -D-arabinopyranosides posessing antithrombotic activity. Carbohydrate Research, 1998, 311, pp. 191-202	1-14
A	RANDELL, K. D., <i>et al.</i> Synthesis and glycosides inhibitory activity of 5-thioglucoopyranosylamines. Molecular modeling of complexes with glucoamilase. Carbohydrate Research, 1999, 321, pp. 143-156	1-14

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30.09.03

国際調査報告の発送日

14.10.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

荒木 英 則

4C

9736

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	YUASA, H. <i>et al.</i> Relative Nucleophilicity of the Two Sulfur Atoms in 1,5-Dithioglucopyranoside. <i>Angew. Chem. Int. Ed. Engl.</i> , 1997, 36(8), pp.868-870	1-14
A	WO 01/16147 A1(キッセイ薬品工業株式会社) 2001.03.08, & AU 200067275 A & EP 1213296 A1 & NO 200200968 A & BR 200013667 A & CZ 200200665 A3 & KR 2002033781 A & SK 200200287 A3 & CN 1377363 A & HU 200203190 A2 & NZ 517439 A & ZA 200201991 A	1-14
A	WO 01/68660 A1(キッセイ薬品工業株式会社) 2001.09.20, & AU 200141146 A & NO 200204424 A & BR 200109323 A & EP 1270584 A1 & KR 2002086649 A & CZ 200203023 A3 & HU 200300057 A2 & SK 200201297 A3 & CN 1418219 A	1-14
A	WO 01/74834 A1(BRISTOL-MEYERS SQUIBB COMPANY) 2001.10.11, & AU 200149598 A & US 2002/0111315 A1 & NO 200204642 A & CZ 200203233 A3 & EP 1268502 A1 & KR 2003007488 A	1-14
A	WO 01/74835 A1(BRISTOL-MAYERS SQUIBB COMPANY) 2001.10.11, & AU 20149599 A & US 2002/0052326 A1 & EP 1268503 A1 & US 6555519 B2	1-14
A	WO 02/36602 A1(味の素株式会社) 2002.05.10, & EP 1338603 A1 & AU 200210990 A	1-14
A	WO 02/053573 A1(キッセイ薬品工業株式会社) 2002.07.11 (ファミリーなし)	1-14
A	JP 10-237089 A(田辺製薬株式会社) 1998.09.08, & EP 850948 A1 & NO 9706072 A & AU 9748416 A & ZA 9711560 A & CA 2225439 A & HU 9702534 A2 & BR 9706471 A & SG 56027 A1 & KR 98064710 A & US 6048842 A & IL 122666 A & MX 9800067 A1 & CN 1190097 A & TW 406086 A	1-14